

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° 135

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel-René-Lucien CONTE

Né le 4 Juillet 1907, à Boulogne-sur-Seine (Seine)

LES AFFINITÉS
DE LA TOXINE STREPTOCOCCIQUE
POUR LE
SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF
APPLICATIONS A LA PATHOGÉNIE DE LA SCARLATINE

Travail du Laboratoire de la Clinique des Maladies infectieuses
Hôpital Claude-Bernard, Professeur A. LEMIERRE

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Michel-René-Lucien CONTE

Né le 4 Juillet 1907, à Boulogne-sur-Seine (Seine)

LES AFFINITÉS
DE LA TOXINE STREPTOCOCCIQUE
POUR LE
SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF
APPLICATIONS A LA PATHOGENIE DE LA SCARLATINE

*Travail du Laboratoire de la Clinique des Maladies infectieuses
Hôpital Claude-Bernard, Professeur A. LEMIERRE*

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	} LOEPER.
	} CARNOT
	} CLERC.
	} Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	} CUNÉO.
Clinique chirurgicale	} GOSSET.
	} GRÉGOIRE.
	} LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	} BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	} COUVELAIRE.
	} JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
	} HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	} MULON.
	} OLIVIER.
	} VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD.....	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
GASTINEL.....	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET.	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri) ...	Chimie biologique.

MM.	
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEZ	Physiologie.
SANNIÉ.....	Chimie biologique.
SÈNÈQUE.....	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.

MM.	
LEROUX.....	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCC	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VALLERY - RADOT		VELTER	
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

LE DOCTEUR CHARLES DUJARIER

A MES PARENTS

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. GASTINEL

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. REILLY

Chef de laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Stage :

- 1925-1926. M. LE PROFESSEUR H. HARTMANN.
1926. M. LE PROFESSEUR F. WIDAL (*in memoriam*).
M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE.

Externat :

1927. M. LE DOCTEUR CH. DUJARIER (*in memoriam*).
M. LE DOCTEUR E. APERT.
1928. M. LE DOCTEUR L. BOIDIN.
1929. M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE.

Internat bénévole :

1930. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SÉZARY.

Internat :

- 1932-1933. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MOREAU.
1933. M. LE PROFESSEUR L. BINET.
1933-1934. M. LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN.
1934. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TH. ALAJOUANINE
1934-1935. M. LE PROFESSEUR F. RATHERY.
1935-1936. M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE.
1936. M. LE DOCTEUR L. BOIDIN.
1936-1937. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL LÉON-KINDBERG

Médecin de l'hôpital Beaujon-Clichy.

A MES MAÎTRES :

MESSIEURS LES DOCTEURS ROUHIER, J. BRAINE,

P. FUNCK-BRENTANO, REDON

Chirurgiens des hôpitaux

MESSIEURS LES DOCTEURS R. KOURILSKY, A. LAPORTE,

E. AZERAD, J. RACHET, HILLEMAND, L. ROUQUÈS

Médecins des hôpitaux

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT :

MESSIEURS LES DOCTEURS R. LEIBOVICI, JOURDAN,

J. CAROLI, JACQUES DECOURT, GILBERT DREYFUS,

R. WORMS.

AU DOCTEUR F. CARDIS

ET A TOUS LES MÉDECINS DE LA STATION

DE LEYSIN.

INTRODUCTION

Toute l'expérimentation, qui est à la base de ce travail, a été conduite dans le laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses à l'Hôpital Claude-Bernard, où notre maître M. le Professeur Lemierre avait bien voulu nous accueillir pendant notre internat.

Nous tenons à exprimer toute notre affectueuse gratitude au Professeur agrégé P. Gastinel qui a bien voulu nous associer à ses recherches et au Docteur J. Reilly qui nous a constamment guidé de ses conseils, dans nos études si inspirées des siennes.

L'idée première et tout le mérite de ce travail leur sont dus. Nous ne faisons ici que traduire leur pensée et cela, nous l'espérons, aussi fidèlement que possible.

Notre ami le Docteur J. Delarue a bien voulu revoir nos coupes histologiques et nous prêter l'appui de sa compétence en anatomie pathologique. Nous l'en remercions vivement.

*
* *

Nous suivrons dans notre exposé le plan suivant :

1^o Tout d'abord nous montrerons rapidement que le « problème de la scarlatine » tel qu'il est posé actuellement, en particulier par la théorie streptococcique, n'est toujours pas résolu. En particulier l'expérimentation se heurte à l'inactivité de la toxine streptococcique chez les animaux de laboratoire.

2^o Dans une deuxième partie, nous étudierons les effets expérimentaux remarquables de cette même toxine streptococcique, (par ailleurs si inoffensive) quand on la dépose directement au contact des divers éléments du système nerveux végétatif.

3^o Enfin, nous verrons dans quelle mesure ces résultats expérimentaux correspondent à la pathologie humaine et permettent de comprendre le rôle du système nerveux autonome dans la scarlatine.

PREMIÈRE PARTIE

LE « PROBLÈME DE LA SCARLATINE »

CHAPITRE PREMIER

Il y a toujours un problème de la scarlatine. Malgré de nombreux travaux, la pathogénie de cette maladie reste imprécise et comporte encore bien des inconnues. Bien plus, on a l'impression, assez déconcertante, que la question est depuis quelques années au point mort.

La scarlatine est une maladie infectieuse, contagieuse (bien que son mode de contagion soit souvent surprenant et paradoxal), épidémique, immunisante (les cas de récurrence sont exceptionnels). Elle a des caractères cliniques bien particuliers, évoluant suivant un ordre fixe et relativement constant ; des complications infectieuses souvent groupées lors de la convalescence en un syndrome secondaire (deuxième maladie des auteurs allemands). Il est impossible de lui refuser les caractères d'une maladie distincte, en un mot de contester sa spécificité. Elle doit donc relever d'un agent infectieux spécial, suivant une physio-pathologie bien déterminée. Pour beaucoup cet agent serait un streptocoque ;

sur ce point porte essentiellement la discussion, telle qu'elle s'est développée au XX^e Congrès de Médecine à Montpellier (rapport de Teissier et Coste) en 1929 et au Congrès de Microbiologie en 1930, et telle qu'elle continue encore actuellement.

Les Précurseurs.

A vrai dire il y a longtemps qu'on discute du rôle du streptocoque dans la scarlatine. Les premières recherches bactériologiques, en effet, avaient vite permis de constater deux faits importants :

1. *Le streptocoque est présent dans la gorge des scarlatineux dès l'angine initiale et avant même l'éruption.*

2. *Il paraît être l'agent habituel des complications de la maladie.*

Aussi certains cliniciens furent-ils amenés à en faire l'agent pathogène de la scarlatine : tels Klein en 1886, d'Espine et Marignac en 1892 et surtout André Bergé. Pour celui-ci, (thèse de 1895) l'éruption est le résultat d'une action toxique, exercée par les poisons microbiens, à partir des amygdales infectées par un agent spécial, probablement le streptocoque « dans une de ses modalités virulentes ».

Moser à Vienne prépare même à partir du streptocoque un sérum antiscarlatineux qui lui aurait donné quelques résultats.

Mais bien vite on objecta à cette conception le caractère spécifique immunisant de la scarlatine, qui l'oppose au caractère banal non immunisant des autres streptococcies, l'érysipèle par exemple. Et aussi l'impossibilité de distinguer un streptocoque scarlatineux d'autres streptocoques de provenances diverses et microbiologiquement identiques.

Les travaux américains.

La question en était là et le rôle du streptocoque était un peu tombé dans l'oubli, quand une série de recherches, dues surtout à l'école américaine, vint renouveler la discussion : tout d'abord *le phénomène d'extinction de Schulz et Charlton* : le sérum des convalescents de scarlatine ou d'anciens scarlatineux, à l'exclusion de tout autre, a le curieux pouvoir d'éteindre localement au lieu de l'injection sous-cutanée l'éruption scarlatineuse. Ce sérum extincteur renfermerait donc des anticorps envers une toxine scarlatineuse éventuelle.

Puis Dochez et Bliss notent certaines particularités des streptocoques isolés des pharynx de scarlatineux : ces germes sont hémolytiques, ne font pas fermenter la mannite, ont des caractères agglutinatifs spéciaux, tout comme les streptocoques isolés à partir des plaies au cours des scarlatines chirurgicales ou des lochies au cours des scarlatines puerpérales.

Enfin et surtout G. F. et G. H. Dick mettent en évidence certaines propriétés remarquables du filtrat de culture de ces mêmes streptocoques hémolytiques : injecté par voie intradermique à un sujet sensible, ce filtrat provoque une rougeur locale au point d'injection. Cette réaction locale, dite *réaction de Dick* du nom de ses auteurs, manque généralement et est donc négative quand l'injection est faite à un sujet convalescent de scarlatine. Elle ne se présente d'ailleurs pas en clinique avec les caractères rigoureux de la réaction de Schick à laquelle on a voulu l'homologuer. Elle ne vire pas régulièrement chez tous les scarlatineux au cours de la maladie et reste positive chez un certain nombre d'entre eux (10 à 20 % environ). De même, une réaction négative peut parfois redevenir positive. Des sujets Dick négatifs peuvent exceptionnellement contracter la scarlatine. Cependant la

réaction de Dick n'en conserve pas moins une valeur indiscutable (thèse de Lamy).

Injecté à doses plus fortes et par voie sous-cutanée ce filtrat streptococcique provoque chez le sujet neuf réagissant localement à l'injection intra-dermique de filtrat — donc Dick positif — une éruption généralisée, scarlatiniforme, fébrile, avec énanthème buccal, éosinophilie, desquamation ultérieure. Tous ces symptômes rappellent à s'y méprendre la scarlatine commune. Ces faits très troublants ont été confirmés par d'autres auteurs. Teissier et Coste en citent dans leur rapport des exemples frappants. Avec l'introduction de quantités, même modérées ($1/4$ de centimètre cube) de filtrat provenant d'un streptocoque isolé depuis des mois ou des années, on provoque, régulièrement, « à volonté », une vraie « scarlatine expérimentale ». Comme le fait remarquer Coste, les érythèmes scarlatiniformes, qu'on peut obtenir à l'aide de protéines diverses (tuberculine par exemple), sont assez exceptionnels pour pouvoir être considérés comme des « hasards d'expérience ». Les propriétés érythrogènes des streptocoques chez l'homme constituent vraiment « un fait à part, spécial à ces germes ».

De plus, par injection au cheval de la toxine érythrogène, les Dick (et d'autres après eux) préparent un sérum anti-scarlatineux. Celui-ci a acquis le pouvoir d'éteindre l'éruption localement au point d'injection et de provoquer le phénomène de Schulz Charlton, tout comme le sérum de convalescent (1). De plus ce sérum aurait des propriétés thérapeutiques dans la scarlatine humaine (2).

(1) Ce phénomène d'extinction se retrouve parfois même spontanément chez les scarlatineux autour de lésions cutanées préexistantes dues au streptocoque. (J. Frickér et P. de Graciansky, L. Bazy).

(2) Ce point est fort controversé : les auteurs allemands auraient eu avec le sérum des succès nets. Les auteurs roumains par contre nient son action thérapeutique. Ces divergences s'expliquent en partie par la gravité variable de la scarlatine suivant les pays, et surtout par la difficulté d'obtenir un sérum hautement antitoxique ; comme l'ont montré Debré et ses collaborateurs, la plupart des sérums anti-scarlatineux ne contiennent qu'un nombre insuffisant d'unités

Les Dick aboutissent donc à une conception de la scarlatine, analogue à celle de Bergé et calquée sur celle de la diphtérie : l'agent de la scarlatine est un streptocoque spécial : « *streptococcus scarlatinae* ». Celui-ci sécrète à partir de l'angine initiale un poison diffusible — une toxine — qui serait responsable de la plupart des symptômes de la maladie.

Toute cette conception repose sur la spécificité du streptocoque scarlatineux. Seul, en effet, le pouvoir toxigène spécifique du streptocoque scarlatineux permettrait d'expliquer l'unicité, le pouvoir immunisant, la régularité de la scarlatine qui s'opposent à la multiplicité, au polymorphisme, au caractère volontiers récidivant des affections habituelles à streptocoque.

Mais cette spécificité apparaît très contestable. Le pouvoir de sécréter une substance érythrogène n'appartient pas en propre aux streptocoques isolés chez les scarlatineux, comme le soutiennent les Dick, et se retrouve pour d'autres streptocoques hémolytiques. Le streptocoque le plus érythrogène et donnant la meilleure toxine, a été isolé du pus d'un panaris digital. Tout au plus peut-on reconnaître aux streptocoques isolés chez les scarlatineux un pouvoir toxigène plus fréquent et plus marqué qu'aux autres streptocoques hémolytiques.

D'autre part, le début brusque de la maladie par une tem-

antitoxiques, dont le dosage est d'ailleurs délicat. La petite expérience que nous avons pu avoir à l'Hôpital Claude Bernard du sérum antiscarlatineux ne nous a permis aucune conclusion formelle : la guérison de scarlatines régulières, même très pyrétiques, ne signifie évidemment pas grand'chose. Seule l'amélioration fréquente, rapide et en série de nombreuses formes hypertoxiques — alors que d'autres cas analogues non traités évolueraient moins favorablement — permettrait d'affirmer la valeur du sérum. Or, les scarlatines malignes toxiques sont très rares en France actuellement (dans un service aussi actif que la Clinique des maladies infectieuses de l'Hôpital Claude Bernard, on en voit quelques-unes à peine chaque année). On ne peut juger sur quelques cas isolés qui arrivent souvent trop tard à l'hôpital pour qu'un traitement sérieux puisse être institué. Il faut attendre le retour d'une épidémie de scarlatines graves, pour se faire une opinion personnelle valable.

pérature d'emblée à 40°, le vomissement initial, la diarrhée, l'hypotension, évoquent l'idée d'un choc brutal et ne sont pas sans analogie avec les phénomènes de sensibilisation et d'allergie.

De là une nouvelle forme de la conception streptococcique : *la théorie toxallergique émise d'abord par Dochez. Pour cet auteur le filtrat streptococcique est à la fois une toxine et un allergène.* La réaction de Dick est une réaction allergique de sensibilisation au filtrat streptococcique, du même ordre donc que la cuti-réaction à la tuberculine. Pour contracter la scarlatine, il faut être préalablement sensibilisé au streptocoque — ce qui expliquerait l'immunité des jeunes enfants de moins de deux ans envers cette maladie (cette règle n'est pas sans exception et nous avons vu à l'Hôpital Claude-Bernard plusieurs scarlatines chez des nourrissons).

La substance érythrogène ne devient nocive qu'à la faveur d'un conflit allergique, ce qui suppose une sensibilisation préalable. Le conflit antigène-anticorps amène la production d'une substance nouvelle, qui a les propriétés d'une toxine vaccinnante et provoque une antitoxine spécifique.

Cette théorie séduisante rend bien compte des faits, mais soulève aussi diverses objections :

La substance érythrogène streptococcique jouirait de propriétés très spéciales, entièrement neuves, et dont on ne connaîtrait pas d'autres exemples ; d'autre part on peut désensibiliser brutalement les sujets réceptifs par une seule injection de toxine, alors que les phénomènes de désensibilisation sont, au contraire, généralement lents (Debré, Lamy et Bonnet).

Ces objections ne suffisent peut-être pas à faire rejeter l'élégante théorie de Dochez.

CHAPITRE II

LA TOXINE STREPTOCOCCIQUE : SON FAIBLE POUVOIR PATHOGÈNE HABITUEL CHEZ L'ANIMAL

Tel est, rapidement exposé, l'état actuel de la question. Les faits les plus impressionnants, sur lesquels s'appuie la théorie streptococcique, sont surtout la présence du streptocoque hémolytique dans la gorge des scarlatineux dès le début de l'angine, la reproduction chez l'homme d'une scarlatine expérimentale par l'injection de filtrats de ce même streptocoque, enfin, le pouvoir d'extinction par le sérum d'animaux injectés avec ce filtrat.

Mais un point capital n'a pas manqué d'attirer l'attention : *les propriétés très spéciales du filtrat érythrogène streptococcique*. Celui-ci, qu'on a pris l'habitude d'appeler toxine streptococcique, ou toxine de Dick, ne présente pas tous les caractères habituels d'une toxine authentique, comme les toxines tétanique ou diphtérique ; en particulier, *il est thermostable et surtout dépourvu d'action expérimentale*. Il n'est vraiment pathogène que chez l'homme, et chez l'homme réceptif seulement. Chez la plupart des animaux, il est inoffensif. Sur ce point essentiel les auteurs sont d'accord.

Le chien et le cobaye paraissent totalement insensibles à la toxine streptococcique même à doses massives, comme

nous l'avons personnellement vérifié ainsi que le montrent les protocoles suivants :

Cobayes 36/58 et 36/59 (350 grammes) reçoivent en injection sous la peau de l'abdomen, l'un $3/4$, l'autre *un centimètre cube*, de toxine *pure* de Dick. Le lendemain les animaux sont vifs. Les urines ne renferment pas d'albumine. Dans les jours qui suivent on ne constate qu'un amaigrissement passager de 20 à 30 grammes. Un mois après on ne note toujours aucun trouble.

Un autre cobaye est mort le lendemain de la cinquième injection sous-cutanée de filtrat sans lésion à l'autopsie. Mais, chez un animal, nous avons pu injecter huit centimètres cubes de toxine, en trois semaines, sans provoquer aucun trouble apparent. Pulvertaft a pu introduire jusqu'à cent fois la dose mortelle pour le lapin (soit 50 centimètres cubes de toxine !) sans observer ni signe clinique ni lésion anatomique. De même, nous avons constaté que l'injection de filtrat par voie intra-cardiaque — à doses plus faibles il est vrai — est bien supportée, bien que déjà plus choquante.

Le lapin semble plus sensible à la toxine de Dick, à condition d'avoir recours à des doses importantes. A. W. Downie, par exemple, tue 24 lapins en leur injectant, sous la peau, ou dans les veines 0 cc. 5 à 10 centimètres cubes de toxine streptococcique. Hartley et Pulvertaft confirment la sensibilité de ces animaux envers la toxine scarlatineuse et la neutralisation de cette toxine par l'antitoxine.

Shinn, au contraire des auteurs précédents, nie la régularité de cet effet expérimental. H. J. Parish et C. C. Okell, dans un nouveau travail, expliquent ces divergences par la sensibilité variable des lapins suivant leur âge. Ils utilisent une toxine non concentrée obtenue en cultivant la souche Dochez de streptocoque pendant 16 à 20 heures sur bouillon et en filtrant sur bougie Berkefeld (cette méthode est différente de celle employée habituellement, par les Dick par exemple). Il faut généralement — disent-ils

— de 20 à 40 centimètres cubes de ce filtrat en injection intra-veineuse pour tuer des lapins pesant plus de 2 kilogrammes, les seuls sensibles. On peut cependant, parfois, avoir des résultats avec 5 à 10 centimètres cubes, et, exceptionnellement, avec 0 cc. 5. Sur dix gros animaux de plus de deux kilogs ayant reçu 10 centimètres cubes par voie intra-veineuse, neuf sont morts en 24 heures — le dixième au 4^e jour. Sur dix petits lapins de moins d'un kilo, sept survivent au bout de dix jours après seulement une diarrhée passagère.

Chez les animaux jeunes (quelle que soit leur race) les essais de sensibilisation préalable par injection sous-cutanée de petites doses de toxine, de cultures de streptocoques vivantes ou tuées à la chaleur, n'ont pas modifié ces résultats négatifs.

Personnellement nous avons tué deux lapins en leur injectant dans la veine 1 centimètre cube 5 de filtrat streptococcique. A l'autopsie nous n'avons noté aucune lésion, sauf un gros météorisme gastrique et intestinal.

Cette toxine apparaît donc surtout active chez l'homme (et les singes supérieurs) et chez l'homme seulement. Le fait est assez rare pour être souligné. Chez la plupart des animaux de laboratoire, en particulier le cobaye, elle n'a aucun pouvoir pathogène régulier. Pour tuer le lapin et surtout provoquer des lésions viscérales, il faut recourir à des doses massives ; le seul fait que certains expérimentateurs aient dû introduire jusqu'à 40 centimètres cubes de filtrat suffit à montrer son peu d'efficacité chez cet animal.

Pour essayer d'expliquer cette carence remarquable de l'expérimentation, on a invoqué la production *in vivo* d'une toxine plus active que *in vitro* (Dochez), l'absence de sensibilisation au streptocoque chez l'animal. Mais, même après tentatives de sensibilisation prolongées et répétées, le filtrat reste inactif.

L'expérimentation n'éclaire donc aucunement le mode d'action de cette toxine chez l'homme. Sur quels éléments de

l'organisme va-t-elle se fixer pour donner l'ensemble anatomo-clinique si caractéristique de la scarlatine ? Où se trouve son point d'attaque ?

Il est impossible de répondre et on doit reconnaître que « l'inconnu qui pèse sur le mode d'action de la toxine scarlatineuse a toujours été le point faible de la théorie streptococcique de la scarlatine ». (N. N. Spassky).

*
* *

Aussi les recherches de Reilly et ses collaborateurs, sur l'action remarquable de l'endotoxine typhique introduite près du nerf splanchnique, nous ont-elles amené à chercher si, de même, chez l'animal, le dépôt de filtrat streptococcique au contact d'éléments nerveux végétatifs ne donnerait pas, éventuellement, des résultats intéressants. Nous espérions ainsi mettre en évidence un pouvoir pathogène de cette toxine non décrit jusqu'ici. L'expérimentation a, en grande partie, confirmé cette hypothèse : *le filtrat streptococcique, mis au contact du système neuro-végétatif, a, chez certains animaux de laboratoire, un pouvoir pathogène manifeste, qui se poursuit encore à doses infimes. Nous avons pu tuer des cobayes, animaux réputés insensibles à son action, par dépôt périsplanchnique de solution diluée jusqu'à correspondre seulement à 1 / 50.000^e de centimètre cube de toxine pure.*

Cet effet remarquable apparaît d'autant mieux qu'on dépose le filtrat près d'éléments plus importants du système nerveux autonome. Il s'oppose à la tolérance habituelle des animaux (en particulier des cobayes) envers la toxine streptococcique introduite par les voies habituelles. Celle-ci apparaît donc réellement pathogène pour l'animal, au moins dans certaines conditions. Aussi a-t-elle bien droit au rang de toxine que certains lui contestaient avec des arguments sérieux, et se trouve-t-elle en quelque sorte réhabilitée.

Dans la première partie de ce travail nous étudierons les

modalités de l'action expérimentale du filtrat streptococcique sur les divers éléments du système neuro-végétatif, en particulier les lésions anatomiques très spéciales qu'il détermine chez l'animal.

Nous verrons ensuite dans quelle mesure l'affinité de la toxine streptococcique pour le système neuro-végétatif et le rôle de ce système dans la scarlatine permettent de voir le problème de la scarlatine sous un angle nouveau, et, en l'abordant ainsi par une voie détournée, d'en entrevoir peut-être la solution.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE L'ACTION EXPÉRIMENTALE DE LA TOXINE STREPTOCOCCIQUE SUR LE SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

CHAPITRE PREMIER

Nous avons été arrêtés dans notre expérimentation par deux difficultés préliminaires : nous procurer une toxine streptococcique active et trouver parmi les animaux de laboratoire les espèces sensibles.

Le « vieillissement » de la toxine streptococcique.

Nous avons, d'abord, préparé nous-mêmes des filtrats, selon la technique des Dick, à partir de streptocoques hémolytiques de provenances diverses prélevés ou non chez des scarlatineux. Ces toxines ne nous ont donné que des résultats médiocres et inconstants, bien que parfois déjà intéressants. D'ailleurs la plupart ne donnaient chez des sujets réceptifs, en injection intra-dermique, la réaction de Dick

qu'en solutions relativement concentrées de l'ordre du 1/1.000. Les streptocoques que nous avons utilisés se montraient donc peu toxigènes. On sait du reste que la toxine streptococcique dont on se sert en France pour pratiquer la réaction de Dick vient d'Amérique.

Aussi, avons-nous dû demander une toxine plus active aux laboratoires des Dick à Chicago, de Park à New-York, et au laboratoire de bactériologie de la Faculté de Paris (Pr Debré et Dr Bonnet) (1).

Ces diverses toxines se sont montrées très inégalement fidèles dans leurs effets expérimentaux. Nous avons eu les résultats, de beaucoup les meilleurs, avec l'échantillon provenant du laboratoire des Dick. Mais les deux autres toxines nous ont paru avoir une action analogue, à condition d'utiliser des doses plus importantes (trois ou quatre fois plus fortes avec celle venant de chez Park et plus encore avec celle du Dr Bonnet.)

Mais, bien vite, nous avons été arrêtés par le vieillissement rapide de la toxine, maniée cependant avec toutes les précautions d'usage (filtrat conservé à la glacière en ampoule scellée ouverte au moment de l'emploi seulement et soudée à la lampe aussitôt après usage, dilutions faites extemporanément). Après quelques semaines, nous devions employer des solutions de plus en plus concentrées et encore les effets expérimentaux étaient-ils moins nets et moins réguliers. Bientôt, même avec un filtrat dilué au 1/10, les résultats n'étaient plus que fragmentaires, et il nous fallait attendre d'avoir, à nouveau, une toxine fraîche, pour poursuivre nos expériences. Cet affaiblissement s'est renouvelé avec tous les échantillons successifs que nous avons employés.

Il n'y a d'ailleurs rien là que de banal, et la baisse progressive de l'action, chez l'animal, des toxines bactériennes, même les plus nocives, la toxine diphtérique par exemple,

(1) Nous remercions tous ceux qui dirigent ces laboratoires de leur amabilité.

est un fait bien connu en bactériologie. Si, pour le filtrat streptococcique, rien de semblable n'avait encore été constaté, c'est seulement parce qu'on ne lui connaissait pas de pouvoir pathogène régulier. Ce vieillissement, sans trop d'inconvénient pour la toxine diphtérique, qu'on peut renouveler facilement en France, devient gênant pour la toxine streptococcique qu'on doit faire venir d'Amérique, puisque nous ne possédons pas, en France, de souche de streptocoque très toxigène.

Les toxines américaines, alors qu'elles étaient devenues presque inefficaces expérimentalement, continuaient cependant à donner chez l'homme sensible la réaction de Dick en injection intra-dermique au 1/20.000 environ (au lieu de 1/30.000 au début). Il n'y a donc pas de parallélisme entre le pouvoir érythrogène local chez l'homme d'une toxine, tel que le montre la réaction de Dick, et son pouvoir pathogène chez l'animal par les voies que nous employons. Reilly avait déjà constaté de pareilles divergences avec l'endotoxine typhique. On sait, d'ailleurs, d'une manière plus générale, combien l'activité d'une toxine varie suivant les tests utilisés pour en juger.

Les animaux sensibles.

Nous avons successivement essayé sans succès le singe (*cercopithecus Callithrix*, Bonnet Chinois) la chèvre soit directement, soit après préparation par injection de protéines streptococciques ; le chat nous a donné quelques résultats inconstants. *Les animaux de choix ont été le lapin et surtout le cobaye.* Celui-ci, très maniable, supporte bien le choc opératoire et nous avons poursuivi sur lui la plus grande partie de notre expérimentation (plus de 150 animaux). Mais certaines variétés de cobayes sont plus résistantes, et il y a des différences d'un animal à un autre de même race et de poids égal. Les cobayes jeunes de 2 à 300 grammes nous ont paru les plus sensibles.

Nous n'avons eu recours chez eux à aucune narcose. En effet ces animaux la supportent assez mal ; elle peut, à elle seule, amener des troubles divers, cause d'erreurs possibles. De plus, elle semble avoir un certain effet empêchant sur les lésions produites par l'atteinte du système neuro-végétatif. C'est là un fait expérimental curieux, noté par plusieurs auteurs (Grégoire et Couvelaire) et dont il faut tenir compte. Chez le chien, l'expérimentation sur le système neuro-végétatif est rendue délicate par la difficulté d'opérer sans anesthésie générale (qu'on peut du reste remplacer par une anesthésie locale ou régionale).

On connaît, en clinique, des exemples de cette « action d'arrêt » de la narcose sur des manifestations où intervient le système nerveux autonome : par exemple l'amélioration des états de mal asthmatiques par l'anesthésie générale, si bien que celle-ci a même été proposée comme thérapeutique.

CHAPITRE II

LES MODES D'INJECTION DE LA TOXINE

Pour atteindre le système neuro-végétatif, l'idée la plus simple était de déposer directement la toxine au contact de l'axe même du système neuro-végétatif, et, dans une première série d'expériences, nous avons injecté le filtrat le long de la chaîne sympathique, là au moins où expérimentalement les éléments nerveux végétatifs étaient facilement accessibles : ganglion cervical supérieur du sympathique, nerf splanchnique gauche à son émergence sous-diaphragmatique, plexus sympathique lombaire.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons cherché à atteindre le système nerveux autonome par des voies, en quelque sorte détournées, en déposant la toxine près d'éléments nerveux végétatifs secondaires, abdominaux (injection dans les ganglions lymphatiques mésentériques dont on sait la riche innervation sympathique) ou surtout périphériques : plexus sympathique péricarotidien ou périssphène par injections dans la gaine de l'artère carotide ou de la veine saphène, terminaisons sympathiques cutanées (injection intra-dermique ou dépôt de toxine sur la peau rasée et scarifiée), ou endoveineuses par la technique du « sac jugulaire ».

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES CHEZ LE COBAYE (1)

Injection dans le ganglion cervical supérieur du sympathique.

Cette technique est assez délicate. Il faut prendre des cobayes de 400 grammes au moins — plus résistants, peut-être — mais chez lesquels les éléments vasculo-nerveux cervicaux sont suffisamment gros et visibles. L'animal doit être attaché la tête bien droite.

Après incision de la peau du cou sur la ligne médiane, section prudente des aponévroses cervicales, et repérage de la trachée (de gros ganglions lymphatiques superficiels gênent souvent), on se porte en dehors, et on découvre le paquet vasculo-nerveux : artère carotide (peu volumineuse chez le cobaye) battante, cordon blanc nacré du pneumogastrique en dehors et derrière l'artère. La jugulaire est volumineuse et plus superficielle. On récline le paquet vasculo-nerveux, en dehors, et on cherche le mince cordon blanc gris du sympathique cervical. Il est nettement plus fin que le pneumogastrique, généralement en arrière et en dedans du paquet vasculo-nerveux, couché sur le plan des muscles postérieurs et inclus dans leur aponévrose d'enveloppe. Ce cordon une fois repéré, on le suit vers le haut jusqu'au ganglion cervical supérieur, petite masse gris rosé, du volume d'une tête d'épingle environ, vers laquelle convergent plusieurs rameaux sympathiques. Le ganglion, situé très haut, presque à la base du crâne, et profondément, est souvent difficile à découvrir — voire même impossible. On s'efforce d'injecter la solution dans son corps même avec une aiguille aussi fine que possible, mais généralement, une partie de la solution injectée diffuse dans la plaie. On suture l'aponévrose cervicale superficielle au catgut et la peau aux crins séparés.

Injectons dans le nerf splanchnique.

Le nerf splanchnique droit profond et situé derrière le foie est difficile à atteindre sans léser la plèvre (d'où, chez le cobaye, un pneumothorax double rapidement mortel). Nous n'avons opéré que sur le nerf splanchnique gauche. Pour sa découverte il vaut mieux

(1) Toutes ces techniques nous ont été enseignées à l'hôpital Claude Bernard où elles avaient été mises au point par nos prédécesseurs.

que l'animal soit à jeun ; on évite ainsi d'être gêné, pendant l'opération, par un estomac plein.

Avec toutes les précautions d'asepsie chirurgicale, on incise la paroi abdominale sur la ligne médiane ; on éviscère toute la masse intestinale. On écarte l'estomac et la rate qui vient avec l'estomac, prudemment, car le pédicule splénique saigne facilement. L'aide écarte le lobe gauche du foie vers le haut, le rein gauche doucement vers le bas. Avec un bon éclairage on découvre alors la surrénale gauche qui coiffe le rein. On repère au-dessus d'elle le nerf splanchnique à son émergence sous-diaphragmatique. C'est un mince filet nacré, profond, souvent difficile à distinguer d'une intersection aponévrotique, oblique en bas et un peu en dedans vers la surrénale derrière laquelle il disparaît. Sa situation varie un peu ; il est quelquefois plus interne et souvent escorté en dedans par un petit pédicule vasculaire allant vers la surrénale.

On pousse l'injection, autant que possible, dans le nerf même. Mais le liquide injecté se répand souvent dans le tissu cellulaire sous-péritonéal et forme une « bulle » au-dessus de la surrénale dans laquelle disparaît le nerf. L'injection est surtout « périsplanchnique ». Il ne faut pas enfoncer l'aiguille trop profondément, car on risque de piquer l'aorte abdominale qui est tout près, en dedans, mais qu'on ne voit pas.

On réintègre dans l'abdomen l'intestin qui est généralement pérésié (*l'animal ne pousse pas*). On suture la paroi abdominale par un surjet au catgut et la peau aux crins séparés. On recouvre la plaie de collodion.

Injection dans le sympathique lombaire.

Après incision de la paroi abdominale, avec les mêmes précautions que pour la découverte du splanchnique, on récline la masse intestinale ; l'aide écarte en haut l'estomac, tire doucement, en dehors, sur le rein ; on dilacère à la sonde cannelée, avec prudence, le péritoine pariétal postérieur sur le bord interne du rein et de la surrénale. On repère la veine cave et le pédicule rénal. On pousse l'injection contre la veine cave dans l'angle formé par cette veine et le pédicule.

Nous avons aussi employé une variante de la technique précédente dans le but d'atteindre plus électivement les nerfs du rein : après effondrement prudent du péritoine pariétal postérieur et de la couche cellulo-graisseuse sous-péritonéale, à la hauteur du hile du rein, (ce qui est plus aisé chez un animal maigre) on s'efforce de dégager la face antérieure de l'artère rénale et d'injecter la

solution dans sa gaine. Mais on ne peut, chez le cobaye, isoler complètement l'artère qui est courte, surtout à gauche, et accolée aux veines du rein qui saignent facilement.

Cette technique nous a donné les mêmes résultats et, en particulier, les mêmes lésions intestinales que l'injection le long de la veine cave. Dans les deux cas, d'ailleurs, la toxine diffuse et atteint aussi les éléments nerveux de la chaîne prévertébrale tout proches chez le cobaye du hile du rein.

Sac jugulaire (1).

Chez le lapin la jugulaire est volumineuse et cette technique est simple. Chez le cobaye elle est plus délicate. Il faut un animal de 400 grammes au moins. Après incision du cou sur la ligne médiane, on repère la veine jugulaire ; on la dissèque dans son trajet cervical, sur deux centimètres environ, *sans la faire saigner*. On lie aux fils de soie les collatérales et les deux extrémités du segment veineux ainsi isolé, que l'aide maintient par les fils de ligature et « offre » à l'opérateur. Avec une aiguille très fine, on pique doucement, parallèlement à la direction de la veine, son extrémité inférieure, et on aspire le sang qu'il contient — en restant dans la veine sans la traverser. L'aide passe alors un fil d'attente autour du vaisseau, juste au-dessus du point d'entrée de l'aiguille — *mais sans le serrer*. On injecte doucement la toxine par l'aiguille, toujours maintenue dans la veine. Celle-ci se gonfle (ce qui doit être un peu douloureux, car à ce moment l'animal gémit). Puis, pendant que l'aide serre le fil d'attente passé autour de la veine, on retire doucement l'aiguille. La partie supérieure isolée du segment jugulaire apparaît exsangue, ballonnée et gonflée entre deux ligatures. La toxine y reste ainsi emprisonnée sans pénétrer dans la circulation générale, et agit par « irritation » prolongée de l'endothélium veineux — c'est-à-dire en impressionnant les terminaisons sympathiques qui s'y trouvent. On referme prudemment la paroi et la peau.

Injection péri-saphène.

Après incision de la peau de la face antérieure de la cuisse (que repousse un billot) et de l'aponévrose, on tombe sur un paquet vasculo-nerveux superficiel composé d'une veine, d'un nerf (nerf saphène) et parfois, aussi, d'une artériole. On injecte la toxine dans la gaine de la veine.

(1) Technique imaginée et mise au point par E. Rivalier et H. C. Pham.

CHAPITRE III

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX CHEZ LE COBAYE

Les injections de toxine dans la chaîne sympathique (ganglion cervical supérieur du sympathique, nerf splanchnique gauche, plexus sympathique lombaire et pararénal) nous ont donné les résultats les plus nets et les plus constants avec des doses minimales de toxine (diluée jusqu'au 1/2.000).

Les effets expérimentaux sont moins réguliers quand on dépose la toxine au contact d'éléments nerveux végétatifs secondaires abdominaux (injection dans les ganglions lymphatiques mésentériques) ou périphériques : plexus sympathique péricarotidien ou péricéphalique, terminaisons nerveuses cutanées (injection intra-dermique ou dépôt de toxine sur la peau rasée et scarifiée) ou endoveineuses (technique du sac jugulaire). Il faut alors utiliser une toxine fraîche diluée au 1/10 seulement ou même pure et les animaux meurent moins souvent et surtout plus tardivement qu'après les injections dans la chaîne sympathique.

Mais il est curieux de constater que, dans l'ensemble, dès qu'on met la toxine au contact d'éléments nerveux autonomes, même secondaires, on reproduit une même série de troubles et de lésions anatomiques, vraiment caractéristique de l'action de la toxine streptococcique sur le système neuro-végétatif, mais beaucoup plus régulière et complète

quand on s'attaque à des éléments plus importants de la chaîne sympathique.

A. — Symptômes observés avant la mort de l'animal

Si on suit d'heure en heure, les animaux opérés, on constate chez eux un certain nombre de signes en quelque sorte « cliniques », assez particuliers. Nous les étudierons successivement :

1. *Choc et mort subite*

Les injections périsplanchniques ou pararénales sont les plus choquantes. Elles comportent une laparotomie avec éviscération de toute la masse intestinale, et on peut se demander si le traumatisme opératoire n'est pas seul responsable de cet état de choc. Mais celui-ci se retrouve aussi après injection de toxine dans la chaîne sympathique cervicale, si bien qu'on est en droit de rapporter à l'atteinte du système neuro-végétatif la plus grande part des symptômes observés (1).

Aussitôt après l'opération, l'animal frissonne (2). Le poil hérissé, l'œil fixe, immobile et indifférent aux bruits, ramassé en boule, il refuse toute nourriture. La respiration est accélérée, surtout après injection dans le sympathique cervical ; cette polypnée témoigne peut-être déjà de lésions

(1) Quand notre toxine avait vieilli, et que nous devions employer une solution au 1/10 seulement en injection périsplanchnique, les symptômes post-opératoires immédiats pouvaient être, au moins en partie, seulement dus à la peptone contenue dans notre filtrat (une solution de peptone, déposée au contact du splanchnique, provoque chez le cobaye un état de choc avec frissons). Mais il va sans dire qu'avec une toxine fraîche et active diluée au 1/1.000 ou 1/2.000, comme dans toutes nos premières expériences, la peptone se trouve en concentration trop faible pour pouvoir être une cause d'erreur sérieuse.

(2) La température prise à ce moment est souvent basse. En dehors de cette hypothermie nous n'avons noté aucune variation thermique régulière chez nos animaux.

pulmonaires dont nous verrons l'importance et la fréquence dans ce cas.

L'injection dans le sac jugulaire est beaucoup moins choquante : les injections périssaphènes et le dépôt de toxine sur la peau ne le sont généralement pas.

Après dépôt au contact du sympathique caténaire d'une toxine active, même diluée, le cobaye meurt souvent dans les 24 heures sans se remettre de son choc ; si la dose introduite est faible ou la toxine vieillie, le lendemain l'animal semble mieux, bien qu'encore peu vif et surtout amaigri. Cette perte de poids continuera les jours suivants jusqu'à atteindre parfois 80 ou 100 grammes pour des cobayes de 300 à 400 grammes, soit le quart du poids total. C'est dans certains cas une vraie cachexie aigue.

Quelques jours plus tard on trouve le cobaye blotti dans un coin de sa cage. Quand on le prend pour le peser, il tombe tout d'un coup complètement inerte. Souvent, une injection d'adrénaline le remet debout. Mais cette sorte de syncope recommence quelques minutes après, et, cette fois définitive. Cette mort subite, qui surprend l'observateur quand on remue l'animal, nous a paru caractéristique.

2. *Albuminurie.*

L'albuminurie est habituelle chez les cobayes après injection dans la chaîne sympathique. Quand on la recherche systématiquement (par ébullition et addition d'acide trichloracétique, ou par addition directe d'acide) sur *tous* les échantillons d'urine, dans les heures qui suivent l'injection, on l'observe presque toujours. Tantôt abondante et même parfois massive, elle persiste pendant plusieurs heures. Tantôt, au contraire, on ne la décèle qu'une fois, discrète et passagère. Elle apparaît, souvent, déjà quelques minutes après l'opération ; plus rarement, une ou deux heures après. Chez une vingtaine de cobayes injectés par voie périssplanchnique nous

ne l'avons vu manquer qu'une ou deux fois. De même, après une vingtaine d'injections dans le sympathique pararénal. De même encore après injection dans le sympathique cervical, bien que la toxine soit alors introduite loin des nerfs des reins. Nous découvrons ici, pour la première fois, un de ces curieux effets à distance qu'on rencontre si souvent en expérimentant sur le système neuro-végétatif.

L'albuminurie survient aussi après dépôt au contact de rameaux sympathiques périphériques et non plus d'éléments de l'axe même du système neuro-végétatif. Mais elle n'est plus aussi régulière. Nous l'avons notée deux fois sur cinq après injection dans le sac jugulaire, deux fois sur trois après injection péricarotidienne, quatre fois sur dix après injection périssaphène (dont deux seulement terminées par la mort). Une fois aussi, le lendemain d'une injection intra-dermique de toxine, chez le seul cobaye mort de cette manière. Assez souvent et passagèrement, après plusieurs applications cutanées de toxine fraîche active.

L'albuminurie est quelquefois plus tenace et persiste jusqu'à la mort de l'animal, comme chez un cobaye — dont nous reparlerons — après injection périssaphène. On peut même la voir disparaître et revenir quelques jours après.

Elle est donc la première manifestation — et la plus constante — de l'action de la toxine streptococcique sur le système neuro-végétatif.

Deux fois aussi après injection périssplanchnique, (sur une vingtaine d'animaux examinés de ce point de vue) l'urine, examinée au microscope montrait des cylindres granuleux.

Enfin chez quelques cobayes observés pendant plusieurs heures nous n'avons pu obtenir d'urine. A l'autopsie, la vessie était vide. Peut-être ces animaux étaient-ils anuriques.

3. Hématurie.

Sans tenir compte des hématuries microscopiques (très fréquentes, mais qui peuvent être dues à un léger traumatisme vésical par pression sur l'abdomen pour obtenir de l'urine), nous avons vu une urine sanglante après miction spontanée, chez huit animaux :

— deux (un lapin et un cobaye) sur une trentaine au moins après injection périsplanchnique ;

— deux cobayes (sur une vingtaine) après injection pararénale,

— deux cobayes (sur une quinzaine) après injection dans le sympathique cervical,

— deux cobayes (sur quatre) après injection dans le sac jugulaire,

— un cobaye après injection péricéphale,
et un cobaye après injection intradermique.

Les injections de toxine dans le sympathique cervical, et, en particulier, l'irritation des terminaisons sympathiques jugulaires endoveineuses provoquent une hématurie, aussi souvent que le dépôt près d'éléments nerveux végétatifs abdominaux comme les splanchniques ou le sympathique pararénal, qui commandent cependant l'innervation rénale. L'hématurie, comme l'albuminurie, apparaît vite après l'injection et dure généralement quelques heures (nous l'avons vue dans un cas persister pendant 6 heures) ; parfois même l'animal survit.

Le rein est donc un des organes « sensibles » qui réagissent le plus constamment à une atteinte du système neuro-végétatif, même très éloignée. Plus exactement peut-être, il traduit plus régulièrement son atteinte par des signes cliniques objectifs, comme le passage d'albumine et de sang dans l'urine.

Celui-ci en effet n'est que la marque, au niveau du rein, d'une exsudation albumineuse et sanglante qu'on retrouve sou-

vent pour d'autres viscères : poumons, comme le montrent les coupes histo-pathologiques, tube digestif surtout : chez les cobayes sacrifiés quelques heures après une forte injection dans le sympathique abdominal (et qui avaient souvent une diarrhée liquide) l'intestin, très congestionné, contient seulement une sérosité albumineuse, non fécale et parfois sanglante, qui à l'examen microscopique contient des cellules intestinales desquamées, des hématies, du mucus, et de nombreuses bactéries.

L'atteinte expérimentale du système neuro-végétatif par la toxine streptococcique semble entraîner d'abord une congestion viscérale intense avec exsudat albumineux et œdémateux, puis à un degré plus accentué (qui peut manquer) une rupture des capillaires avec extravasation sanguine et phénomènes apoplectiques.

Trois fois (après deux injections pararénales et une injection périsplanchnique) nous avons constaté, dans les heures qui ont suivi l'opération, une urine brunâtre inhabituelle qui, examinée au microscope, ne montrait pas d'hématies, et donnait cependant les réactions chimiques de l'hémoglobine. Ces faits nous ont paru trop rares pour avoir une valeur formelle et il a pu s'agir d'une hémolyse intravésicale. Nous ne les aurions pas signalés si notre ami H. C. Pham n'avait vu, de même, une fois une hémoglobinurie après intervention sur le système neuro-végétatif.

4. Manifestations hémorragiques.

En dehors même de l'hématurie et de la diarrhée sanglante (beaucoup plus rare), les femelles opérées ont parfois des pertes sanglantes. Ces hémorragies multiples témoignent d'une fragilité capillaire qui semble suivre immédiatement le dépôt de toxine près d'éléments nerveux végétatifs importants.

Au cours même de l'intervention, après l'injection périsplanchnique, si on attend quelques secondes avant de refermer la paroi, on voit déjà se dessiner sur l'estomac et l'intestin (plutôt le grêle après injection périsplanchnique, et

le gros intestin après injection pararénale) le réseau vasculaire dilaté. Puis des capillaires se rompent par places ; de petites suffusions hémorragiques tachent ces viscères et s'élargissent en taches d'huile. En même temps le sang commence à suinter goutte à goutte, en nappe, par la tranche musculaire de la plaie pariétale, jusque-là exsangue. Ce saignement continue, après suture de la paroi et de la peau, souvent plusieurs heures encore.

Nous verrons enfin l'importance des lésions hémorragiques à l'autopsie des animaux.

5. Troubles humoraux.

Tous ces symptômes cliniques s'accompagnent de troubles humoraux. Nous n'en avons recherché qu'un seul : l'élévation de l'urée sanguine. Mais il y en aurait probablement d'autres (modifications de la réserve alcaline, ou de la glycémie, par exemple) et nous proposons d'en reprendre ultérieurement l'étude.

Nous avons ainsi pratiqué 15 dosages de l'urée sanguine chez des cobayes (normalement celle-ci ne dépasse pas 0 gr. 60 chez cet animal). Nous avons prélevé le sang par ponction cardiaque, suivie souvent d'injection sous-cutanée de sérum chaud, si l'animal paraissait trop choqué.

Nos résultats se répartissent ainsi :

3 cobayes ayant reçu de la toxine dans le ganglion sympathique cervical supérieur :

0 gr. 77 le lendemain de l'injection

0 gr. 73 le lendemain

0 gr. 60 le 4^e jour.

4 injections périsplanchniques :

0 gr. 60 une heure après

1 gr. 46 trois heures après

1 gr. 16 deux heures après

0 gr. 73 deux heures après et 0 gr. 85 le lendemain chez le même animal.

4 injections pararénales :

1 gr. 13 deux heures après
0 gr. 68 cinq heures après
0 gr. 70 le lendemain
1 gr. 68 le lendemain (1)

1 injection périssaphène :

0 gr. 74 le lendemain

1 injection dans le sac jugulaire :

0 gr. 73 le lendemain et 0 gr. 71 le 3^e jour chez le même animal.

Comme on voit, presque tous ces chiffres dépassent sensiblement la normale. Les plus élevés s'observent 3 ou 4 heures après injection dans le sympathique abdominal — alors qu'on ne constate généralement encore, comme nous le verrons, que des altérations anatomiques minimales, rénales en particulier. Le taux d'urée sanguine semble baisser à partir du deuxième ou troisième jour.

B. — Constatations anatomiques

Dans l'ensemble, les lésions anatomiques, à l'autopsie, présentent un aspect analogue — quels que soient le lieu et le mode d'injection de la toxine, pourvu qu'elle atteigne le système neuro-végétatif; il est un certain nombre d'altérations caractéristiques « de base » qu'on retrouve constamment. Ce fait peut surprendre et il semblerait, a priori, que le dépôt de toxine, au contact d'un élément du système nerveux autonome, ne doive déterminer de lésions que dans le territoire viscéral qui dépend de cet élément : estomac et intestin après injection périssplanchnique, poumons après injection dans le sympathique cervical. En fait, il n'en est rien, et, si ces organes sont, en effet, en général les plus régulièrement et les

(1) Ce résultat peut prêter à discussion, car il s'agissait d'un cobaye âgé, pesant 740 grammes, dont les reins pouvaient avoir été lésés déjà antérieurement.

plus fortement touchés, ils ne sont pas les seuls : les poumons sont atteints (moins souvent cependant) après injection périsplanchnique comme après injection cervicale. Inversement, des altérations rénales suivent aussi souvent les injections cervicales que périsplanchniques ou pararénales (on se rappelle qu'il en était de même pour l'albuminurie et l'hématurie).

Ces effets à distance par répercussivité n'étonneront pas ceux qui ont expérimenté sur le système neuro-végétatif. François Franck fut un des premiers à les signaler ; chez l'animal tout au moins — et particulièrement le cobaye — on les rencontre continuellement. Il faut se représenter le système nerveux autonome comme un réseau très étendu pour lequel un ébranlement subi en un point se répercute dans toute l'étendue du système, du fait de sa configuration anatomique (nombreux relais ganglionnaires et voies de dérivation multiples) et de sa physiologie particulière (mise en jeu de réflexes — dits « d'axone » — qui n'intéressent pas les centres cérébro-spinaux).

Tout se passe en définitive comme si la toxine — ou bien ne détermine pas de lésion si elle est introduite en quantité insuffisante ou détruite avant de se fixer sur un élément important du système neuro-végétatif — ou bien diffuse vite et étende son effet à tout le territoire viscéral ; au moins à certains organes « de prédilection » plus sensibles qui se retrouvent presque toujours lésés, quels que soient le point d'injection de la toxine et la région où elle ait abordé le système neuro-végétatif.

LÉSIONS DE LA PAROI ABDOMINALE :

LA ROUGEUR DE LA PAROI.

Après injection périsplanchnique ou pararénale, la plaie continue souvent à saigner en nappe, (surtout précisément chez les cobayes qui présenteront des hémorragies viscérales étendues à l'autopsie). Si l'animal ne meurt pas en

quelques jours, souvent une eschare assez étendue se forme et couvre l'abdomen ; elle finit par tomber si l'animal survit.

A l'autopsie la paroi est fréquemment infiltrée de sang ou même dissociée par un vaste hématome diffus.

Surtout *les muscles pariétaux apparaissent rouges*, plus nettement sur leur face interne, recouverte de péritoine. Souvent ils sont seulement rosés. *Mais dans les cas heureux leur teinte caractéristique rouge sombre uniforme — pourpre — avec un petit piqueté hémorragique évoque vraiment l'aspect de l'érythème bucco-pharyngé des scarlatineux.* Elle s'observe surtout après injection périsplanchnique ou pararénale de toxine *fraîche* et active, — même très diluée, comme chez presque tous nos premiers cobayes, tués par injection périsplanchnique de 1/30.000 de centimètre cube de notre échantillon le plus actif.

On peut donc parler dans une certaine mesure d'un pouvoir érythrogène expérimental du filtrat streptococcique. Quand ce filtrat a vieilli, la rougeur de la paroi est beaucoup moins régulière et moins nette, même avec des solutions plus concentrées et des lésions viscérales encore importantes. Cependant cette toxine vieillie qui a perdu chez l'animal son pouvoir érythrogène continue chez l'homme à donner fidèlement la réaction de Dick à peu près au même taux. Il y a là une dissociation curieuse — dont on retrouverait d'ailleurs d'autres exemples.

La rougeur de la paroi se voit même parfois après des injections périphériques. Nous l'avons notée une fois après injection périssaphène, plusieurs fois après applications cutanées de filtrat ; quelquefois aussi après des injections dans le sympathique cervical — mais beaucoup moins régulièrement qu'après injection au contact du sympathique abdominal, même avec une toxine très active. Par exemple, deux cobayes 46/70 et 46/79 reçoivent, le même jour, une même quantité (1/50.000 de centimètre cube) de filtrat streptococcique frais, dans le ganglion cervical supérieur du sympathique et

murent tous deux au cinquième jour avec une grosse albuminurie. Seule la paroi abdominale du premier est pourpre sur toute son étendue.

Après injection dans le sympathique cervical la paroi thoracique surtout apparaît souvent rouge. Sur la face eudothoracique du plastron sterno-costal s'étale parfois un vaste hématome diffus, ou seulement quelques suffusions sanguines à la face postérieure des côtes, aux points d'insertion des muscles intercostaux. Cette infiltration hémorragique de la paroi thoracique a la même valeur que après injection dans le sympathique abdominal l'hématome de la paroi abdominale (qu'on ne saurait donc rapporter seulement à l'incision opératoire). D'ailleurs, nous avons vu, à diverses reprises, après injection périclavique une hémorragie rétro-costale accompagner et prolonger en quelque sorte un hématome de la paroi abdominale.

LÉSIONS VISCÉRALES

Péritoine.

À l'ouverture de l'abdomen, on est frappé souvent par la teinte rouge de tout le paquet intestinal et du péritoine qui l'enveloppe. Associée à la couleur pourpre de la paroi abdominale elle réalise un ensemble très caractéristique (voir figure en couleur). Le péritoine contient fréquemment un liquide séreux généralement peu abondant qui, recueilli à la pipette, se montre rosé et sanglant (bien entendu en dehors des cas où un viscère — la rate surtout — a un peu saigné au cours de l'intervention).

Intestin et estomac.

Ces viscères, presque toujours lésés après dépôt au contact du sympathique abdominal, peuvent être touchés, aussi, au hasard d'injections dans des territoires du système neuro-végétatif même topographiquement très éloignés. Nous avons vu des hémorragies gastriques et intesti-

nales nettes, moins étendues cependant qu'après atteinte du sympathique abdominal, après injection dans le sympathique cervical (deux fois), le sac jugulaire (intestin une fois), la muqueuse juno-pharyngée, le derme et après applications cutanées (estomac une fois et intestin deux fois).



Fig. 1. — Infarctissement hémorragique des parois stomacales.

Pour l'estomac les lésions vont (comme pour l'intestin et tous les organes en général) de la congestion simple à l'œdème, l'hémorragie et la nécrose tissulaire. Dans les cas légers on note seulement un piqueté purpurique. Dans les cas intenses des taches hémorragiques et nécrotiques inégales donnent à l'organe un aspect truffé très spécial (voir figure en couleurs). Elles se confondent souvent en un vaste placard noirâtre escharotique, prennent toute l'épaisseur de la paroi et se retrouvent sur la muqueuse (figure 1), plus nettes encore. Le contenu alimentaire stomacal est enrobé

d'un enduit noirâtre épais formé par la muqueuse desquamée en masse.

Souvent, on note de petites ulcérations nécrotiques et



Fig. 2. — Infarctus de l'intestin grêle, et intestin grêle normal côte à côte.
Cob. 43/40. Injection périssplanchnique de 1/100 de cc. de toxine streptococcique (le même animal avait une invagination).

hémorragiques, ou un curieux aspect œdémateux boursoufflé de la muqueuse.

Pour l'intestin les altérations, généralement plus diffuses et moins localisées que pour l'estomac, et plus souvent peut-être hémorragiques que nécrotiques, varient de l'ecchymose

isolée, avec un aspect dépoli de la muqueuse assez particulier, aux hémorragies multiples et à l'infarctissement segmentaire du grêle que nous avons vu trois fois après injection périsplanchnique, et une fois après injection cérébrale profonde avec une image histologique caractéristique (figures 2 et 3) (1).

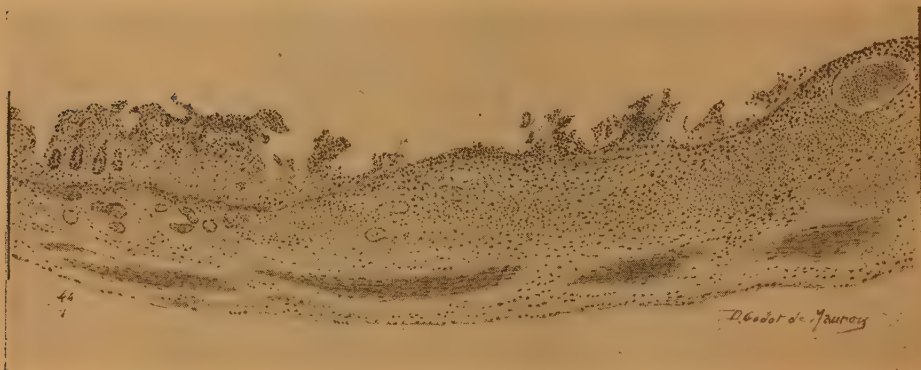


Fig. 3. — Infarctissement hémorragique de la paroi intestinale. Nécrose de la muqueuse. Cob. 43/51. Injection cérébrale profonde de 1/100 de cc. de toxine pure.

Souvent aussi, chez des animaux morts ou sacrifiés dans les 24 premières heures, l'intestin grêle rouge et congestionné, est rempli d'une sérosité sanglante non fécale et albumineuse, mais encore sans hémorragie.

Tissu lymphoïde.

Le tissu lymphoïde abdominal est souvent atteint en même temps que le tube digestif, après injection de toxine dans le sympathique abdominal. Les plaques de Peyer, parfois les

(1) Ce qu'on appelle « l'infarctus intestinal », « maladie vasculaire » (Leriche) peut donc dans certains cas être une maladie « nerveuse » ; le rôle du système nerveux végétatif apparaît parfois déterminant dans son mécanisme et dans celui des infarctus viscéraux en général, très étudié ces dernières années (voir en particulier les beaux travaux de Grégoire et R. Couvelaire).

follicules lymphatiques du gros intestin (voir figures 4 et 5) saillants et tuméfiés se détachent sur la muqueuse intestinale. De volumineux ganglions, (en particulier le ganglion iléo-cæcal), liliacés et centrés par un point sanglant, parsèment le mésentère dans lequel l'hémorragie diffuse même parfois. Quand l'estomac est touché, souvent les ganglions mésentériques sont épargnés et inversement ; sans

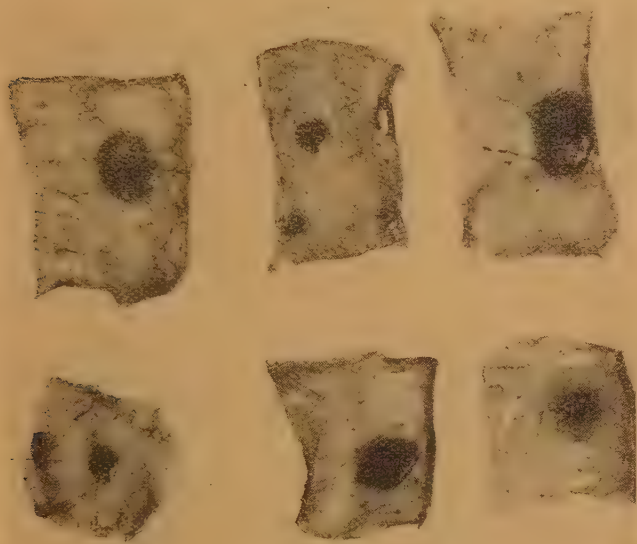


Fig. 4. — Plaques de Peyer tuméfiées, et hémorragiques. Cob 43/40. Injection périsplanchnique de 1/100 de cc. de toxine streptococcique.

doute leur innervation sympathique provient-elle de rameaux différents et assez éloignés de ceux de l'estomac.

Les ganglions lymphatiques externes aussi sont fréquemment gros et hémorragiques : ganglions axillaires surtout après injection dans le sympathique cervical, inguinaux après injection dans le sympathique abdominal. Parfois même les quatre groupes lymphatiques apparaissent tuméfiés, rouges, et entourés de veines dilatées, et l'hémorragie s'étale autour des ganglions inguinaux dans le tissu cellulaire,

se confond avec l'hématome de la paroi abdominale en un vaste placard sanglant, qui couvre tout le ventre et descend jusque sur la racine des cuisses.



Fig. 5: — Tuméfaction hémorragique des follicules lymphatiques du gros intestin. Cob 44/71. Trois applications cutanées d'axonge mélangée à de la toxine streptococcique fraîche.

Sur les coupes histologiques tous ces ganglions montrent des images analogues : congestion simple (avec dilatation des sinus médullaires et souvent réticulo-endothéliose), hémorragie, plus rarement nécrose.

La tuméfaction des ganglions externes se retrouve après injection dans le sympathique caténaire, comme dans les territoires périphériques. Nous l'avons observée particulièrement nette une fois après injection périssaphène ou intradermique, plusieurs fois après applications cutanées de toxine.

On voit donc comme tout le tissu lymphoïde aussi bien abdominal (1) (ganglions mésentériques, plaques de Peyer) que périphérique (ganglions inguinaux et axillaires) réagit électivement au dépôt de toxine au contact du système neuro-végétatif. Ce qui n'a rien d'étonnant si on pense aux relations étroites qui unissent système nerveux autonome et tissu réticulé.

Reins.

Comme d'ailleurs l'albuminurie et l'hématurie si fréquentes le laissent déjà prévoir, *la toxine streptococcique, déposée au contact du système neuro-végétatif, lèse avec prédilection les reins*, qui sont peut-être les organes les plus constamment touchés.

Nous avons examiné histologiquement les reins de 24 cobayes. Trois fois seulement ils sont apparus intacts et dans un quatrième cas ne montraient qu'une congestion glomérulaire légère. Ces quatre animaux étaient morts l'un tardivement sans lésion apparente, après applications cutanées d'une toxine vieillie ; les trois autres, deux ou trois heures après une injection de toxine périssplanchnique ou pararénale, tués par hémopéricarde au cours d'une ponction cardiaque ; celle-ci était faite pour des dosages d'urée sanguine, qui nous ont montré dans les trois cas des chiffres nettement élevés dépassant un gramme.

Voici les protocoles :

(1) Le péritoine, si souvent atteint, n'est-il pas « un énorme ganglion lymphatique étalé » (Ranvier) ?

1) COBAYE 36/3. — 500 grammes. Injection périssplanchnique de 1/1.000 de centimètre cube de toxine streptococcique.

Aussitôt après l'injection pas d'albumine dans les urines — animal choqué.

La plaie abdominale saigne en nappe.

Une heure après, présence d'albumine dans les urines — pas de cylindre ni d'hématie à l'examen microscopique.

Deux heures après, albumine en quantité notable dans les urines. La plaie saigne toujours.

Trois heures après, l'albumine persiste, plus importante encore. On fait une ponction cardiaque pour doser l'urée sanguine, qui atteint 1 gr. 46. L'animal meurt au cours de la ponction.

A l'autopsie aussitôt pratiquée : hémopéricarde dû à la ponction cardiaque. Aucune lésion macroscopique ; les reins paraissent normaux. *A l'examen histologique intégrité des tubes et des glomérules.*

2) COBAYE 36/4. — Injection périssplanchnique de 1/2.000 de centimètre cube de toxine. L'animal est choqué.

L'albuminurie n'apparaît nettement que 3 heures après l'injection. On fait, à ce moment, une ponction cardiaque pour dosage de l'urée sanguine qui atteint 1 gr. 16.

On sacrifie l'animal : aucune lésion apparente viscérale. On fixe aussitôt les reins. A l'examen des coupes, seulement *légère congestion glomérulaire et intégrité des tubes.*

3) COBAYE 36/11. — Injection pararénale gauche de 1/800 de centimètre cube de toxine (profondément au-dessous de la surrénale). Aussitôt après l'injection, suffusions sanguines côliques étendues. Congestion et rougeur de l'estomac.

L'animal, un quart d'heure après l'injection, a un frisson prolongé et est très-choqué.

2 heures après l'opération les urines sont brunâtres. A l'examen microscopique pas d'hématie (hémoglobinurie ?)

Ponction cardiaque pour dosage d'urée qui atteint 1 gr. 13.

L'animal est sacrifié. *Autopsie* : taches congestives et hémorragiques sur la paroi gastrique antérieure. Intestin rouge dans l'ensemble et ecchymotique par places. *Les reins aussitôt fixés se montrent normaux à l'examen histologique.*

Les lésions rénales histologiques semblent donc ne survenir que quelques heures après les lésions digestives, au moins après injection dans le sympathique abdominal.

injection dans des territoires périphériques où la toxine ne peut toucher que des éléments sympathiques endovasculaires (sac jugulaire) ou périvasculaires (injection périsaphène). *De même encore après les injections dans le ganglion sympathique cervical supérieur*, qui d'ailleurs déterminent souvent albuminurie ou hématurie. Le rein est donc un des organes pour lesquels (par suite probablement de la fragilité de ses capillaires) les effets « à distance », par répercussivité, s'observent le plus souvent.

Les lésions histologiques constatées, très variables dans leur intensité avaient un ensemble de caractères communs :

— *atteinte surtout des glomérules, plus rarement du tissu interstitiel ;*

— *intégrité apparente des tubes urinaires (sauf une fois une altération légère dans un cas tardif).*

Cette prédominance des lésions glomérulaires, alors que les tubes ne sont touchés que plus rarement et plus tardivement, va avec ce qu'on sait de « l'innervation rénale » (J. Hamburger) : aux glomérules aboutissent de nombreux filets nerveux (venant pour la plupart du plexus solaire, ils pénètrent dans le glomérule de Malpighi et se distribuent aux anses vasculaires avec, souvent, des renflements terminaux). Au contraire, l'innervation des tubes est incertaine, discutée, et leur intégrité chez nos cobayes viendrait donc à l'appui de ceux qui nient cette innervation.

Lésions glomérulaires. — Les lésions glomérulaires, très variables dans les cas légers, restent parcellaires et n'atteignent que certains glomérules. On note surtout une diapédèse leucocytaire, comme chez l'animal suivant :

COBAYE 49/16. — 340 grammes. Injection dans le ganglion cervical supérieur de 1/400 environ de toxine. Après l'injection l'animal est très dyspnéique. Urée 0gr. 50.

Mort au 3^e jour. Autopsie : hémopéritoine généralisé peu abondant sans autre lésion abdominale, reins d'apparence normale. Examen histologique : glomérulite diapédétique nette et indiscutable (fig. 6). Poumons : apoplexie lobaire bilatérale.

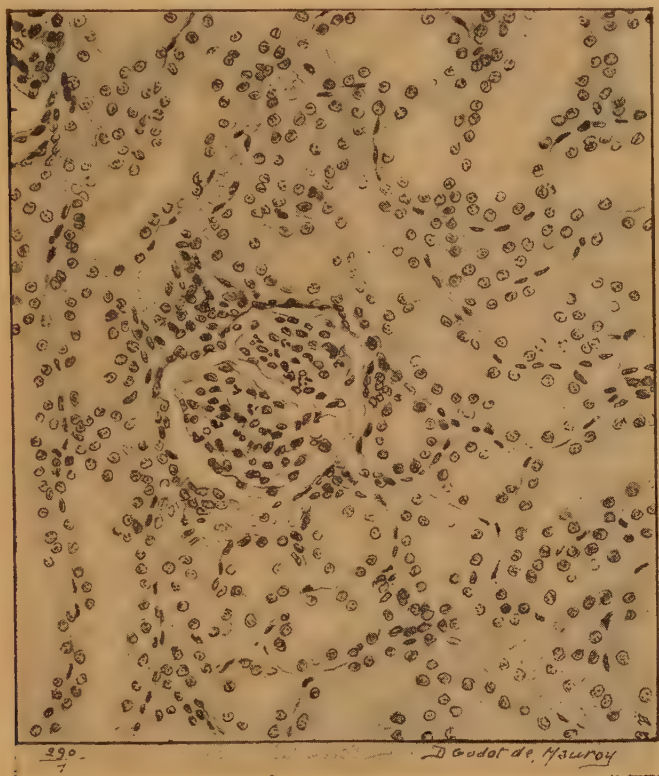


Fig. 6. — Glomérulite diapédétique. Congestion interstitielle. Cob. 49/16. Injection dans le ganglion cervical supérieur de 1/400 de cc. de toxine streptococcique.

Nous avons vu une image analogue chez deux cobayes morts, l'un le lendemain d'une injection de toxine dans un ganglion lymphatique mésentérique, l'autre quatre jours après une injection dans un sac jugulaire.

Habituellement, les altérations glomérulaires, plus importantes, associent à la congestion et à la diapédèse

leucocytaire des images de glomérulite endocapillaire et hémorragique, avec même quelques figures de thrombose, comme dans les cas résumés dans le tableau suivant :

Mode d'injection	Date de la mort	Lésions glomérulaires	Autres lésions
Cobaye 35/64 (v. p. 74) Pararénale gauche 1/80 (toxine peu active)	3 ^e jour	Lésions glomérulaires importantes : hémorragie, congestion, diapédèse.	Apoplexie hépatique.
Cobaye 43/54 Splanchnique 1/500	7 ^e jour	Hémorragies et congestion considérable de certains glomérules. Thrombose de quelques glomérules	Paroi rosée congestion hépatique et pulmonaire.
Cobaye 48/69 Sympathique cervical 1/300	4 ^e jour	Congestion glomérulaire parcellaire ; glomérulite de type endocapillaire caractéristique.	Lésion pulmonaire seulement.
Cobaye 49/74 Pararénale gauche 1/500	le lendemain	Congestion des vaisseaux de la corticale avec petits raptus hémorragiques parcellaires. Lésions surtout congestives frappant certains glomérules. Dans quelques-uns aussi thrombose vasculaire. Sur une autre coupe diapédèse leucocytaire et glomérulite endo-capillaire discrète.	Rougeur de la paroi, petites hémorragies gastriques et intestinales.
Cobaye 49/21 Pararénale gauche 1/200 (voir page 73)	2 ^e jour	Congestion et diapédèse légère des glomérules ; hémorragie intracapsulaire du glomérule de place en place.	Paroi rosée ; œdème et ecchymoses gastriques et intestinales.
Cobaye 35/92 Splanchnique 1/8.000	le lendemain	Glomérulite diapédétique. Quelques images de thrombose glomérulaire	Hémorragie et névrose gastrique.
Cobaye 36/9 Splanchnique 1/1.000	le lendemain	Reingauche: glomérulite endocapillaire. Rein droit : glomérulite beaucoup plus accentuée à type diapédétique et congestif sans thrombose (1).	Lésion pulmonaire seulement.

(1) On remarque dans ce cas l'atteinte plus marquée du côté opposé à l'injection.

Nous avons donc constaté des lésions glomérulaires marquées surtout chez les animaux morts tardivement, à partir du 3^e jour. En voici encore deux exemples :

COBAYE 43/59. — 3 applications cutanées (peau du ventre), le 24, le 26 et le 29 octobre 1935, la 1^{re} de toxine diluée au 1/10, les deux dernières de 1/10 de centimètre cube de toxine pure.

Amaigrissement de 420 grammes à 325 grammes.

Mort le 2 novembre 1935, soit quatre jours après la dernière application.

Autopsie : légère rougeur de la paroi abdominale, ganglions inguinaux gauches hémorragiques (du côté des applications), pas de lésion viscérale apparente.

Reins : en certains points, congestion simple du glomérule ; en d'autres, glomérulite indiscutable du type endo-capillaire prédominant — mais aussi diapédétique et thrombosante — avec symphyse glomérulo-capsulaire et nécrose partielle du glomérule.

Le deuxième cas, particulièrement heureux, est celui d'un cobaye qui a vécu 28 jours, après une injection périssaphène, suivie d'hématurie et albuminurie intermittentes, et d'une azotémie progressivement croissante. *Par suite, sans doute, de l'absence d'autres lésions viscérales importantes, la lésion rénale a pu évoluer, réalisant une vraie néphrite subaiguë :*

COBAYE 43/97. — 580 grammes. Le 13 novembre 1935 injection autour de la veine saphène gauche de 1/40 de centimètre cube de toxine pure. L'après-midi émission spontanée d'urine légèrement sanglante (nombreuses hématies et pas de cylindres à l'examen microscopique). Léger louche d'albumine dans les urines.

Le 14 novembre : albuminurie nette à plusieurs examens ; pas de cylindre.

Le 16 novembre : nouvelle hématurie avec légère albuminurie qui persiste encore le 17 et le 18.

Le 19 novembre : 1^{er} dosage d'urée par ponction cardiaque : 0 gr. 48. Pas d'albumine dans les urines.

Le 23 novembre : l'albuminurie réapparaît nettement. L'animal, dont le poids était resté jusque-là autour de 580 grammes, commence à maigrir. Poids : 560 grammes.

Le 24 et le 26 : un louche d'albumine dans les urines.

Le 28 novembre : poids 530 grammes. Un 2^e dosage d'urée (par ponction cardiaque) donne le chiffre de 0 gr. 58.

Le 3 décembre : un louche d'albumine net poids 540 grammes.

Le 5 décembre : pas d'albumine ; poids 490 grammes.



Fig. 7. — Congestion glomérulaire importante. Légère réaction de la capsule de Bowmann. Cob. 43/97. Injection autour de la veine saphène gauche de 1/40 de cc. de toxine pure.

Le 7 décembre : pas d'albumine ; poids 450 grammes.

Le 8 décembre : pas d'albumine ; poids 440 grammes.

Le 10 décembre : un louche d'albumine net poids 420 grammes. Animal très fatigué. On ponctionne à nouveau le cœur, pour un 3^e dosage d'urée qui donne le chiffre de 1 gr. 22. L'animal meurt au

cours de la ponction par hémopéricarde. *Autopsie* : aucune lésion viscérale apparente.

Examen histologique des reins : (fig. 7).

Altérations glomérulaires à type thrombotique ou endocapillaire avec certaines zones de dilatation des tubes avec dédifférenciation de leur épithélium. Ces zones présentent une forme vaguement triangulaire à base corticale. Cette topographie triangulaire est moins visible sur une autre coupe.

Le deuxième rein montre une image identique.

Cet animal est malheureusement le seul (1) qui ait survécu aussi longtemps et présenté des symptômes cliniques : amaigrissement, albuminurie intermittente, ascension progressive de l'azotémie, qu'on puisse rapporter à l'atteinte rénale provoquée par l'injection de toxine. Nous nous proposons même de prendre sa tension artérielle dans la carotide.

En vain avons-nous essayé, à diverses reprises, de réaliser à nouveau une « néphrite » isolée analogue, pas trop intense, et cependant caractérisée, sans toucher trop profondément d'autres organes. Ou bien, l'albuminurie n'était que transitoire — reparaissait après une nouvelle injection, mais passagèrement, et l'animal se rétablissait complètement — ou bien des altérations viscérales multiples entraînaient la mort du cobaye en quelques jours, sans que la lésion rénale ait eu le temps de s'organiser. Peut-être par la méthode du sac jugulaire, moins brutale et d'action plus prolongée que l'injection périsplanchnique, pourrait-on y parvenir.

Le dépôt de toxine en dehors de l'abdomen, dans des territoires sympathiques éloignés des nerfs du rein, semble plus volontiers (autant qu'on puisse conclure d'un si petit nombre de cas) déterminer des lésions glomérulaires seulement, et respecter le tissu interstitiel. Comme on l'a vu, ce fut le cas

(1) Pour que ce cas fut d'ailleurs indiscutable il eût fallu faire une biopsie, avant toute injection de toxine, pour s'assurer de l'intégrité du parenchyme rénal. Mais on n'a pas signalé, à notre connaissance, de néphrite spontanée chez le cobaye.

deux fois après injection cervicale, une fois après injection péricéphale, une fois après applications cutanées.

Lésions du tissu interstitiel. — Au contraire les injections au contact des éléments sympathiques abdominaux atteignent

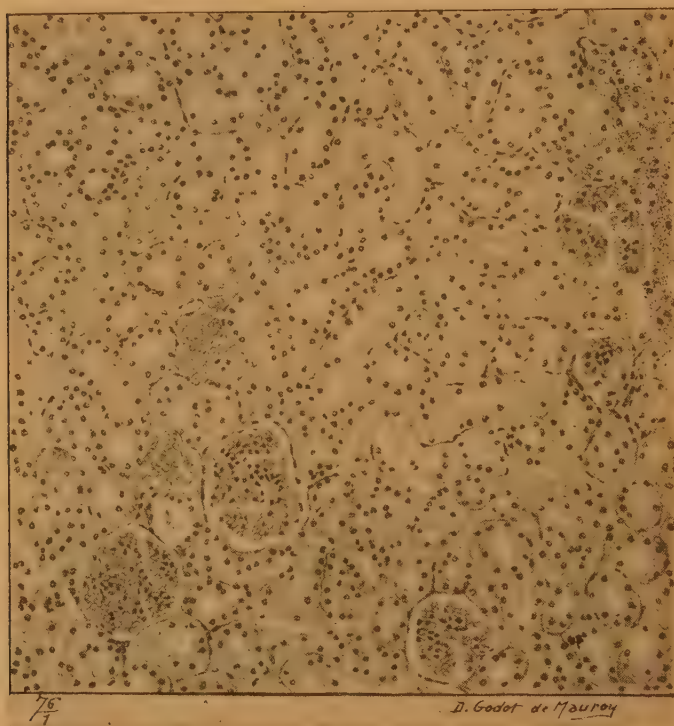


Fig. 8. — Congestion interstitielle et hémorragies glomérulaires. Cob 43/58.
Injection périssplanchnique de 1/500 de toxine streptococcique.

également le tissu interstitiel, et associent souvent lésions interstitielles et glomérulaires comme dans les cas résumés dans le tableau suivant, tous après injection périssplanchnique ou pararénale :

Mode d'injection	Date de la mort	Lésions rénales interstitielles et glomérulaires	Autres lésions
Cob. 43-57 420 gr. Splanchnique 1/500	3 ^e jour	Hémorragies interstitielles et congestion diffuse sans altération glomérulaire.	Rougeur de la paroi et de l'intestin grêle. Hémorragie rétrocostale. Ganglions inguinaux hémorragiques. Ecchymose du gros intestin.
Cob. 43/58 420 gr. Splanchnique 1/500	la nuit suivante	Congestion diffuse mais surtout interstitielle. Lésions glomérulaires (glomérulite diapédétique) et hémorragies intra-glomérulaires par places (fig. 8).	Ganglions inguinaux et surtout axillaires hémorragiques Hémopéritoine peu abondant. Lésions hémorragiques de l'estomac et des poumons
Cob. 43/53 450 gr. Splanchnique 1/500	3 ^e jour	Reins gros et couverts d'un piqueté hémorragique. Congestion intense et raptus hémorragiques disséminés de la corticale.	Seulement ganglions inguinaux hémorragiques.
Cob. 36/21 (voir p. 69) 360 gr. Splanchnique 1/1.000	5 h. après	Congestion interstitielle diffuse. Congestion glomérulaire. Diapédèse discrète, glomérulite endocapillaire par places.	Nécrose massive de l'estomac, hémorragies intestinales. Ganglions inguinaux hémorragiques, foyers hémorragiques et nécrotiques hépatiques.
Cob. 36/46 (voir page 73) 390 gr. Pararénale bilatérale 1/500.	3 ^e jour après hématurie	<i>Rein droit :</i> Congestion interstitielle diffuse. Lésions discrètes des glomérules. Glomérulite congestive, surtout endocapillaire. <i>Multiplication indiscutable des noyaux de certains glomérules.</i> <i>Rein gauche :</i> mêmes lésions beaucoup moins accentuées.	Hémorragie gastrique avec ulcération de la muqueuse.

Mode d'injection	Date de la mort	Lésions rénales interstitielles et glomérulaires	Autres lésions
Cob. 36/51. (voir page 74) 90 gr. Pararénale bilatérale.	3 ^e jour	Reins gros et rouges surtout le gauche. Congestion interstitielle marquée avec foyers hémorragiques disséminés dans la corticale et dans la médullaire. Glomérulite congestive et endocapillaire.	Paroi rosée, apoplexie utérine. Foie : congestion importante.
Cob. 43/40 (voir page 71). 570 gr. Splanchnique 1/100	2 ^e jour	Reins gros. Lésions congestives et hémorragiques de la corticale. Glomérules assez peu touchés. Infiltration inflammatoire.	Ganglions inguinaux et axillaires hémorragiques, infarctus intestinal avec invagination. Plaques de Peyer tuméfiées.

Dans aucun de ces cas les lésions glomérulaires associées à la congestion interstitielle ne vont jusqu'à la nécrose et la thrombose vasculaire.

D'ailleurs la réaction interstitielle semble plus précoce que l'atteinte glomérulaire ; les sept animaux, chez qui elle était nette, sont morts de la 5^e heure au 3^e jour, date à partir de laquelle, précisément, commencent à s'observer les lésions glomérulaires importantes.

Foie.

L'altération du foie, de couleur normalement sombre, n'apparaît pas aussi nettement que celle de l'estomac par exemple.

Cependant parfois la bile hémorragique ou l'aspect noirâtre par places du tissu hépatique laissent soupçonner des altérations tissulaires profondes que l'examen histologique est venu confirmer. Pratiqué chez huit animaux, il nous a

montré, ici encore, des lésions allant de la congestion simple (4 cas) à l'hémorragie (fig. 9), l'apoplexie et la nécrose, enfin une fois même une hépatite parcellaire disséminée sans systématisation (fig. 10).



Fig. 9. — Hémorragie circonscrite du parenchyme hépatique. Cob. 36/21. Injection périssplanchnique de 1/1000 de cc. de toxine streptococcique.

Souvent, après injection périssplanchnique ou pararénale, l'atteinte hépatique coïncide avec une rougeur de la paroi, comme si la toxine n'avait touché que les rameaux nerveux sympathiques allant au foie et aux muscles et péritoine pariétaux (peut-être dérivent-ils d'un tronc commun) à l'exclusion d'autre branche viscérale.



Fig. 10. — Congestion. Hépatite parcellaire sans systématisation. Cob. 36/51.
Injection dans le pédicule rénal de chaque côté de 1/300 de cc. de toxine streptococcique.

Rate.

Chez plusieurs animaux, surtout après injection périsplanchnique, la rate était tuméfiée et hémorragique.

Surrénales.

La fréquence de l'atteinte des surrénales n'étonne pas si on pense aux connexions étroites de ces glandes avec le système neuro-végétatif. Après injection périsplanchnique gauche la

surrénale du même côté — plus rarement la droite — est souvent volumineuse et noirâtre. L'examen histologique nous a montré dans ces cas des hémorragies interstitielles sans nécrose (fig. 11) qui diffusent parfois autour de la glande.



Fig. 11. — Surrénale. Congestion intense. Petite hémorragie sous-capsulaire.
Cob. 43/80. Injection pararénale de 1/100 de cc. de toxine streptococcique.

Organes génitaux internes.

Plusieurs fois, chez des femelles les trompes étaient rouges et congestionnées, chez des mâles, les vésicules séminales distendues, le pédicule spermatique tuméfié et hémorragique — ceci surtout après des injections basses, proches du sympathique lombaire, dont dépendent précisément les

organes génitaux internes : injection pararénale basse ou péri-saphène.

Nous avons rencontré deux fois chez des femelles pleines une apoplexie utérine ; une lapine (page 44) après injection dans le sympathique cervical et un cobaye.

Rappelons qu'antérieurement A. Laporte et H. C. Pham ont provoqué des apoplexies utérines par injection périssplanchnique de toxiques variés.

Poumons.

Nous avons vu déjà la fréquence de la polypnée chez les animaux opérés, surtout après injection dans le sympathique cervical.

Les poumons montrent des altérations de même ordre que les autres organes : congestion, hémorragies, apoplexie, plus rarement œdème. Mais, ici, les complications infectieuses passent souvent au premier plan et les broncho-pneumonies sont très fréquentes, surtout après injection de toxine dans le sympathique cervical.

À l'autopsie, nous avons observé des lésions pulmonaires apparentes — le plus souvent hémorragiques (mais seul un examen histologique pratiqué systématiquement aurait pu affirmer leur nature exacte) dans les conditions suivantes :

dans aucun cas après application cutanée de toxine,
une fois sur trois après injection périssaphène,
une fois après injection intra-dermique,
une fois après injection dans la muqueuse jugo-pharyngée,
7 fois sur 17 après injection pararénale,
10 fois sur 21 après injection périssplanchnique,
1 fois sur 2 après injection péricarotidienne,
3 fois sur 4 après injection dans le sac jugulaire,
15 fois sur 16 après injection dans le sympathique cervical.

Les lésions pulmonaires sont donc de plus en plus fréquentes

à mesure qu'on dépose la toxine plus haut et plus près du sympathique cervical.

Après injection dans le sympathique cervical, on les trouve presque toujours : soit du côté de l'injection, soit plus rarement sur les deux poumons ou même seulement du côté opposé. Une pleurésie hémorragique (qui est ici l'équivalent de l'hémopéritoine) s'y associe parfois.

Dans les cas examinés histologiquement (presque tous après injection périssplanchnique) la lésion essentielle était une congestion diffuse avec, souvent, des raptus hémorragiques et de petits foyers d'apoplexie acineux et infundibulaires (cobayes 43/54 et 43/58 page 70). Une fois seulement (après injection pararénale) nous avons vu une image d'infarctus (cob, 36/70 page 75). Enfin chez deux cobayes, morts l'un au 4^e jour, l'autre la nuit suivante après injection pararénale bilatérale, les poumons étaient blancs, œdémateux, crépitaient à la coupe et laissaient s'écouler une sérosité claire.

Cœur.

Cet organe nous a paru normal à l'autopsie. Les lésions cardiaques expérimentales par atteinte de la voie sympathique semblent plus difficiles à obtenir que celles d'autres viscères. Peut-être faudrait-il s'attaquer à la chaîne sympathique thoracique, à laquelle il est malaisé de parvenir chez le cobaye sans provoquer un pneumothorax double rapidement mortel.

Cerveau.

Nous n'avons, à l'autopsie, examiné le cerveau que dans quelques cas et sans rien remarquer d'anormal. Peut-être un examen plus systématique nous aurait-il montré des altérations hémorragiques (telles que nous en avons vu parfois après injection, par d'autres expérimentateurs, de diverses substances toxiques dans le système neuro-végétatif).

Enfin chez un certain nombre d'animaux nous n'avons constaté aucune lésion apparente. Il s'agissait, presque toujours, de cobayes ayant reçu au contact du système neuro-végétatif une « dose limite » de toxine juste suffisante pour amener la mort, mais incapable de provoquer des lésions importantes. Cette dose limite a baissé progressivement à mesure que la toxine vieillissait. Au début de notre expérimentation, et avec notre toxine la plus fraîche et la plus active, elle était de 1/50.000 de centimètre cube en injection périsplanchnique, comme par exemple dans le protocole suivant :

COBAYE 47/65.

Le 2 mars 1935 injection périsplanchnique gauche de 1/50.000 de centimètre cube de toxine de Dick.

Le 4 mars 1935 au matin l'animal est trouvé mort. A l'autopsie aucune lésion apparente, seulement un peu de sérosité dans le péritoine.

Peut-être, alors, des coupes histologiques systématiques auraient-elles décelé des altérations fines échappant à un simple examen macroscopique, mais qui ne sauraient expliquer la mort des animaux. D'ailleurs, les lésions viscérales observées dans la plupart des cas n'atteignent souvent aucun organe essentiel et semblent compatibles avec la vie. Si bien que la cause exacte de la mort reste incertaine et qu'un ou plusieurs facteurs qui nous échappent encore, réflexe nerveux végétatif, troubles circulatoires consécutifs aux injections, changement d'une des constantes biologiques de l'organisme jouent peut-être un rôle important — qu'on ne peut encore que soupçonner.

C. — Résultats expérimentaux suivant les voies d'injection

Avec une technique semblable, et une même dose de toxine chez des cobayes de même poids, les résultats se répètent à peu près identiques.

Par contre les diverses voies d'introduction se montrent très inégalement meurtrières et ont chacune leurs particularités.

INJECTIONS DANS LA CHAÎNE SYMPATHIQUE

Les injections directes dans la chaîne sympathique sont les plus sûres et donnent les résultats les plus complets.

Elles tuent régulièrement l'animal, souvent même dans les 24 premières heures si la toxine est introduite bien exactement dans le ganglion cervical supérieur du sympathique ou au contact du nerf splanchnique. *Avec notre toxine fraîche la plus active* (provenant du laboratoire des Dick) *tous les cobayes sont morts qui avaient reçu dans le sympathique cervical ou dans le splanchnique au moins 1/50.000 de centimètre cube de toxine pure.* 1/10 de centimètre cube d'une solution à 1/5.000) (1).

Avec 1/100.000 seulement (1/10 de centimètre cube de la solution au 1/10.000) dans le sympathique cervical les cobayes ont survécu.

Mais, à mesure que notre toxine vieillissait, nous avons dû progressivement employer des solutions de moins en moins diluées. La dose mortelle minimum, en injection périssplanchnique, est tombée de 1/50.000 de centimètre cube en février et mars 1935 à 1/1.000 en novembre et à 1/500 environ en février 1936, et encore n'était-elle pas toujours suffisante.

1) Cette dose de 1/50.000 de centimètre cube est donc un peu inférieure à celle nécessaire pour provoquer chez l'homme réceptif, par injection intra-dermique la réaction de Dick (la même toxine donnait encore une réaction intra-dermique, au 1/30.000 de centimètre cube).

Avec une nouvelle toxine venue du laboratoire de Park à New-York nous avons pu, au début de mars 1936, tuer des animaux par dépôt périsplanchnique de $1/8.000$ et $1/12.000$ de centimètre cube. Cependant, cette toxine datait de 10 mois quand nous l'avons reçue, et son activité est vite tombée : en mai il en fallait $1/1.000$ de centimètre cube au moins en injection périsplanchnique pour obtenir le même effet et encore irrégulièrement.

On voit quel nombre d'animaux pourrait tuer, réparti dans les splanchniques d'une série de cobayes, le centimètre cube de toxine *pure* supporté, sans inconvénient, par voie sous-cutanée.

Par voie périsplanchnique la dose mortelle limite de toxine nous a paru assez fixe à une époque donnée avec quelques variations peu étendues suivant les cobayes. Il y aurait là un nouveau mode de dosage possible — à vrai dire assez délicat — de l'activité d'une toxine streptococcique. Cette méthode apporterait, d'ailleurs, d'autres résultats (et peut-être plus réels) que la recherche de la dose minimum nécessaire en injection intradermique, chez l'homme sensible, pour obtenir la réaction de Dick. La toxine streptococcique — on s'en souvient — semble conserver plus longtemps son pouvoir érythrogène chez l'homme, que son pouvoir pathogène chez l'animal.

Injection périsplanchnique (gauche).

Elle lèse presque toujours les reins (glomérules et aussi tissu interstitiel), l'estomac et l'intestin (grêle surtout). Les lésions gastriques se groupent sur la face antérieure, le long de la grande courbure et descendent vers le pylore (après injection dans le nerf splanchnique droit on les verrait, au contraire, sur la petite courbure et la face postérieure jusqu'au cardia).

Souvent sont touchés en même temps le foie, les ganglions lymphatiques mésentériques ou inguinaux. Le dépôt de toxine près du nerf splanchnique permet de varier,

en quelque sorte à volonté, l'effet « toxique ». A une dose massive correspondent des lésions hémorragiques abdominales massives comme dans le protocole suivant.

COBAYE 36/21. — 360 grammes. A 12 heures injection dans le splanchnique gauche de 1/1.000 de centimètre cube de toxine streptococcique. On remarque, aussitôt après l'injection, de petites hémorragies sur la paroi de l'intestin ; les urines contiennent un louche d'albumine.

A 17 heures mort de l'animal. Urée = 0,68.

Urines : précipité albumineux abondant.

Autopsie : hématome de la paroi abdominale antérieure.

Ganglions inguinaux hémorragiques des deux côtés.

Congestion intense de tous les viscères abdominaux. Toute la face antérieure de l'estomac et la grande courbure sont en pleine nécrose hémorragique. A l'ouverture de l'organe le contenu alimentaire est enrobé d'un enduit sanglant.

Tout l'intestin grêle est couvert d'ecchymoses étendues et contient une sérosité sanglante.

Foie noir et hémorragique par places. Poumons exsangues.

Cœur petit, mou, flasque, anémique (on a l'impression que la plus grande partie de la masse sanguine est retenue dans les viscères abdominaux ; peut-être l'animal est-il mort de syncope).

Examen histologique :

Gros intestin : congestion très intense du chorion.

Pylore : congestion intense et hémorragies ; dépôt de pigment ocre à l'intérieur de la muqueuse (ce qui surprend chez un animal opéré seulement cinq heures auparavant ; faut-il rapprocher ce fait — d'ailleurs isolé — des hémoglobinuries qu'il nous est arrivé de constater ?).

Foie. Hémorragie circonscrite sous-capsulaire ; (voir dessin page 61) ; nécrose du parenchyme dans ces foyers hémorragiques.

Reins. Congestion glomérulaire avec en certains rares glomérules quelques phénomènes de diapédèse leucocytaire.

Autre rein : mêmes lésions beaucoup plus accentuées avec quelques images de glomérulite endo-capillaire. Congestion interstielle diffuse. Tubes intacts.

Les lésions digestives s'observent généralement deux à trois jours après l'injection. Mais elles peuvent être beaucoup plus précoces comme dans les cas suivants, très analogues

l'un après une dose infime de toxine fraîche, l'autre après une dose plus importante de toxine vieillie :

COBAYE 47/50. — Injection dans le splanchnique gauche de 1/30.000 de centimètre cube de toxine fraîche.

Mort dans la nuit. Pas d'urine dans la vessie.

Importantes lésions hémorragiques de l'estomac et du gros intestin.

L'intestin grêle est intact. Ganglions mésentériques hémorragiques.

COBAYE 35/73. — 350 grammes.

Injection périsplanchnique gauche de 1/800 de centimètre cube de toxine (vieillie).

L'animal, choqué après l'intervention, meurt le lendemain.

Autopsie : L'intestin grêle est très rouge et congestionné sur plus de 10 centimètres.

Nombreuses hémorragies sur le gros intestin.

Dans le mésentère, ganglions gros et farcis d'hémorragies qui ont diffusé par places entre les deux feuillets du péritoine.

Souvent les lésions s'étendent aux poumons, comme dans les cas suivants :

COBAYE 43/54. — 510 grammes. Injection périsplanchnique de 1/500 de toxine. Dans les jours suivants amaigrissement de 510 grammes à 440 grammes.

Mort au 7^e jour (cet animal plus âgé semble plus résistant).

Autopsie : couleur rosée de la paroi et de l'intestin grêle.

Poumons hémorragiques. Pas de lésion apparente des viscères abdominaux, sauf un aspect noirâtre du foie.

Examen histologique :

Foie : congestion intense et diffuse de tous les vaisseaux, y compris les capillaires intertrabéculaires qui apparaissent dilatés.

Poumons : congestion diffuse et raptus hémorragiques disséminés. Petits foyers d'apoplexie acineux et infundibulaires.

Reins : congestion considérable et hémorragies de certains glomérules. Thrombose de quelques glomérules.

COBAYE 43/58. — 420 grammes. Injection périsplanchnique de 1/500 de centimètre cube.

Mort la nuit suivante. *Autopsie* : hémopéritoine discret, estomac : ecchymose et piqueté hémorragique.

Reins gros (hémorragies intra-glomérulaires, glomérulite diapédétique, congestion interstitielle).

Ganglions axillaires et inguinaux gros et hémorragiques.

Poumons : lésions hémorragiques bilatérales.

Examen histologique : apoplexie pulmonaire discrète, limitée avec congestion, diapédèse et alvéolite catarrhale ; de plus, congestion diffuse.

Chez deux animaux, à des lésions intestinales hémorragiques, s'associait une invagination intestinale :

COBAYE 43/65. — 340 grammes.

Le 24 octobre 1935 injection périsplanchnique gauche de 1/700 de centimètre cube de toxine (déjà assez vieillie).

Le 25 octobre 1935 mort de l'animal dans l'après-midi.

A l'ouverture de l'abdomen le gros intestin est noir et ecchymotique par place. L'intestin grêle, à environ 20 centimètres du cæcum, est tuméfié et hémorragique. On découvre une invagination du bout supérieur dans l'inférieur d'environ cinq centimètres. Le fragment supérieur invaginé est sphacélique, le manchon enveloppant gros et infarci. L'hémorragie déborde au-dessus de l'invagination. A la coupe l'intestin contient du sang noirâtre mêlé à de la sérosité.

COBAYE 43/40. — 570 grammes.

Injection périsplanchnique gauche de 1/100 de centimètre cube de Dick.

Albuminurie après l'opération.

Mort de l'animal le surlendemain.

Rougeur de la paroi thoracique gauche.

Ganglions hémorragiques inguinal et axillaire gauches. Estomac normal.

Gros intestin : hémorragie par places infiltrant toute la paroi.

Intestin grêle : rouge et congestionné dans l'ensemble. Contient un liquide séreux et sanglant (au microscope, cellules intestinales desquamées, mucus, nombreuses bactéries).

Toute la terminaison de l'intestin grêle a l'aspect d'un infarctus hémorragique — sur dix centimètres environ avec une invagination très nette.

Plaques de Peyer tuméfiées et hémorragiques (6 environ) (voir photo page 47).

Ganglions mésentériques tuméfiés et hémorragiques.

Reins gros et rouges (congestion et hémorragies de la corticale).

Surrénale gauche grosse et hémorragique.

A l'examen histologique d'un ganglion mésentérique tuméfié : nécrose en foyer entourée d'une zone d'infiltration inflammatoire et d'exsudat fibrineux.

D'autres cas semblables ont été observés au laboratoire de l'hôpital Claude Bernard après injection au contact du splanchnique de toxiques divers. L'atteinte de ce nerf détermine des troubles de l'innervation intestinale à la fois motrice (invagination) et vaso-motrice (hémorragies).

Cette coïncidence n'est donc pas fortuite, et se retrouve parfois en clinique, en particulier dans le syndrome abdominal du purpura (purpura subaigu ou hémogénie) dont le substratum anatomique, ecchymose ou purpura digestifs, ressemblent d'ailleurs tout à fait à ce que nous avons vu expérimentalement. C'est là un nouvel argument en faveur de l'importance du facteur nerveux dans la pathogénie du purpura, soutenue par nombre d'auteurs (thèses de Faisans et Grénet en particulier):

Injection dans le sympathique cervical.

Nous avons dit l'extrême fréquence dans ce cas des lésions hémorragiques pulmonaires et des broncho-pneumonies. Mais elles s'associent souvent à des lésions des viscères abdominaux, comme dans le protocole suivant, puis parmi plusieurs autres semblables :

COBAYE 46/78. — Injection dans le ganglion cervical supérieur du sympathique de 1/50.000 de centimètre cube de toxine (fraîche).

Mort au 5^e jour. — Autopsie.

Foyer d'apoplexie pulmonaire gauche.

Paroi très rouge.

Ganglions inguinaux hémorragiques des deux côtés.

Capsule surrénale droite et tuméfiée et hémorragique.

Reins congestionnés surtout à droite.

Injection pararénale.

Cette technique s'est montré très efficace. A vrai dire, nous

n'avons commencé à l'utiliser qu'avec une toxine vieillie mortelle pour le cobaye par voie périsplanchnique à la dose de 1/1.000 de centimètre cube seulement. Il fallait alors environ 1/500 à 1/800 de centimètre cube par voie pararénale pour tuer régulièrement l'animal. La différence d'activité n'apparaît donc pas considérable.

On lèse ainsi presque toujours l'estomac et le rein comme dans le protocole suivant :

COBAYE 36/46 ALBINS. — 390 grammes.

Injection de 1/50 environ de toxine diluée au 1/10 soit 1/500 à la face antérieure de l'artère rénale et d'une même quantité autour de la veine rénale droite.

Après ces injections, de petites suffusions hémorragiques apparaissent sur le gros intestin. L'animal est très choqué — reste inerte pendant une heure environ, puis, semble se remettre un peu. La plaie abdominale saigne abondamment à son extrémité inférieure. Les urines sont albumineuses 1/2 heure et une heure après l'injection en même temps que rosées et nettement sanglantes.

Mort de l'animal le surlendemain.

La vessie contient des urines albumineuses. Large ecchymose sur toute la face antérieure de l'estomac le long de la grande courbure. La muqueuse est congestionnée, hémorragique, et on y remarque à l'examen histologique des érosions nécrotiques et hémorragiques (analogues à l'ulcération superficielle de Cruveilhier). De plus, lésions histologiques rénales :

Rein droit : congestion interstitielle diffuse. Lésions discrètes des glomérules (glomérulite congestive et surtout endocapillaire). Multiplication indiscutable des noyaux de certaines glomérules.

Rein gauche : mêmes lésions moins accentuées.

On observe toute la série des lésions stomacales, en particulier parfois un aspect œdémateux de la muqueuse gastrique assez spécial :

COBAYE 49/21. — 450 grammes.

Le 27 février 1935 injection pararénale gauche de 1/200 de toxine (1/20 de toxine diluée au 1/10 conservée depuis deux jours à la glacière). Suffusions hémorragiques sur le côlon après l'injection.

Le 28 février 1935 poids 400 grammes, pas d'albumine dans les urines.

Le 29 février 1935, poids 380 grammes pas d'albumine dans les urines.

Mort de l'animal. Autopsie : paroi abdominale rosée.

Estomac : ecchymose sur la face externe. A l'ouverture de l'organe, la muqueuse, plutôt pâle dans l'ensemble, apparaît œdémateuse et boursouflée ; les plis normaux sont à demi-effacés ; on note de petites érosions et une tache ecchymotique violacée au centre se dégradant peu à peu vers sa périphérie.

Examen histologique. Trois ordres de lésions :

- 1) œdème et congestion de la sous-muqueuse en certains points ;
- 2) infarctissement hémorragique de la paroi en d'autres points ;
- 3) érosions parcellaires de la muqueuse par places.

La muqueuse intestinale a un aspect analogue, mais moins marqué.

Rein. Examen histologique :

Tubés intacts.

Lésions seulement glomérulaires (congestion et diapédèse légère, hémorragies intra-glomérulaires de place en place).

Souvent le foie est atteint comme dans les protocoles suivants :

COBAYE 35/64. — 380 grammes.

Injection pararénale gauche de 1/80 de centimètre cube de toxine faible.

Mort de l'animal au 3^e jour.

Autopsie : aucune lésion apparente sauf foie noirâtre.

Examen histologique :

Reins : lésions glomérulaires importantes : hémorragie, congestion et diapédèse.

Foie : congestion diffuse aboutissant en certains points à une vraie apoplexie hépatique. L'hémorragie sans topographie précise siège aussi bien au voisinage des espaces portes que des veines sus-hépatiques. On observe aussi des plages circonscrites de nécrose parenchymateuse.

COBAYE 36/51. — Injection dans le pédicule rénal de chaque côté de 1/300 de centimètre cube de toxine vieillie.

7 heures après l'opération et le lendemain les urines contiennent de l'albumine.

Mort de l'animal au 3^e jour.

Paroi abdominale et thoracique nettement rosée.

Apoplexie utérine.

Foie noirâtre.

Examen histologique : congestion intense de tous les vaisseaux du foie. Quelques petits foyers hémorragiques interstitiels. Foyers d'hépatite dégénérative circonscrite disséminés sans aucune systématisation (voir dessin page) (on note ici encore la coïncidence de l'atteinte hépatique avec la rougeur de la paroi).

Pas d'autre lésion viscérale sauf des reins gros et rouges (congestion et hémorragies interstitielles et glomérulaires).

Nous avons vu une fois un hémopéritoine abondant et généralisé, tel que Reilly en a observé parfois après injection intra-veineuse d'endotoxine typhique (avec une infiltration cellulaire importante autour des filets nerveux sympathiques mésentériques).

Voici notre protocole :

COBAYE 49/79. — 420 grammes. Injection dans le sympathique pararénal gauche de 1/200 de centimètre cube de toxine environ (1/10 de centimètre cube de toxine diluée au 1/20 conservée depuis la veille à la glacière). Aucun organe ne saigne pendant l'intervention, après laquelle l'animal est très choqué, hérisse ses poils et frissonne longtemps.

Le lendemain, poids 390 grammes, pas d'albumine dans les urines.

Le surlendemain mort de l'animal. Le péritoine est plein de sang non coagulé. Pas de lésion viscérale apparente. L'estomac contient un liquide un peu rosé. Hémorragie à la base du poumon gauche.

Voici encore un protocole, où l'injection pararénale a déterminé *des lésions surtout pulmonaires à type d'infarctus :*

COBAYE 36/70. — 740 grammes (animal très âgé). Injection dans le pédicule rénal de chaque côté de 1/50 de centimètre cube de toxine vieillie.

Après l'injection animal choqué et frissonnant, 1 heure après albuminurie nette.

Mort de l'animal le lendemain, au cours d'une ponction cardiaque pour dosage d'urée (1 gr. 68).

Autopsie : petites hémorragies ponctuées de la paroi gastrique ; poumons : aspect d'apoplexie pulmonaire bilatérale étendue.

Examen histologique : *aspect d'infarctus pulmonaire avec nécrose du parenchyme pulmonaire*. Début d'hémolyse avec hématomacrophagie.

Injection dans les ganglions lymphatiques mésentériques.

On touche aussi les relais sympathiques abdominaux par une technique déjà moins directe, mais encore très efficace : en injectant la toxine dans les ganglions lymphatiques mésentériques. On connaît, depuis les travaux de Camus et Gley en particulier, la riche innervation sympathique du système lymphatique et les relations étroites entre système neuro-végétatif et tissu réticulé (que nous avons déjà vues d'ailleurs en étudiant les lésions anatomiques provoquées par l'atteinte du système autonome). La toxine diffuse rapidement à partir des ganglions mésentériques et sans perdre son activité vers les voies sympathiques abdominales toutes proches.

Chez huit cobayes nous avons ainsi déposé 1/20 de centimètre cube de solutions progressivement étendues de toxine de Dick allant jusqu'à 1/5.000. Les huit animaux sont morts, du lendemain (pour ceux ayant reçu la toxine pure) au 12^e jour. Mais, nous avons utilisé notre meilleure toxine (ces animaux furent les premiers opérés après l'avoir reçue d'Amérique) ce qui améliore les résultats par rapport aux autres modes d'injection. Les succès auraient été probablement moins nombreux avec une toxine moins fraîche et, donc, moins active.

INJECTIONS PÉRIPHÉRIQUES

A mesure qu'on s'éloigne de la chaîne sympathique l'effet expérimental se dégrade, apparaît moins régulier et moins net. La toxine ne se trouve plus en contact qu'avec des éléments

secondaires du système neuro-végétatif. Aussi doit-on employer des doses beaucoup plus fortes et les résultats ne sont-ils plus que fragmentaires. L'animal meurt moins régulièrement et surtout plus tardivement, comme s'il fallait au poison le temps de remonter vers la chaîne sympathique dont, seule, l'atteinte semble mortelle. Les lésions anatomiques se retrouvent alors à peu près les mêmes qu'après injection directe dans l'axe même du système neuro-végétatif, comme dans la première série d'expériences.

Injection périssaphène.

Nous avons opéré une dizaine de cobayes par voie périssaphène. Cette technique simple et peu choquante, n'est efficace qu'avec une toxine pure et fraîche, comme dans les cas suivants :

COBAYE 49/12. — Poids 430 grammes.

Injection autour de la veine saphène gauche de 1/60 de centimètre cube de toxine pure assez fraîche.

Dans les jours suivants le poids de l'animal tombe à 370 grammes.

Hémoculture par ponction cardiaque : négative.

Mort de l'animal au 10^e jour. (On remarque la date tardive de la mort.

Autopsie : La paroi abdominale est nettement rouge et congestionnée.

Placard hémorragique de la racine de la cuisse et ganglions inguinaux hémorragiques.

Le péritoine rosé contient un peu de sérosité hématique.

Le foie est noir et hémorragique. La vésicule distendue renferme une bile sanglante.

COBAYE MÂLE 43/92. — 480 grammes.

Injection péri-saphène gauche de 1/20 de centimètre cube de toxine pure fraîche.

Mort de l'animal au 4^e jour (1).

(1) Un autre animal plus âgé qui avait reçu 1/20 de la même toxine n'a présenté aucun trouble.

Autopsie : tuméfaction et hémorragie des ganglions inguinaux des deux côtés mais surtout à droite (du côté opposé à celui de l'injection).

Abdomen : aspect rosé net de la paroi abdominale sur toute son étendue ; hémorragie des muscles lombaires — psoas en particulier — à leur insertion vertébrale (2).

Les vésicules séminales sont très distendues des deux côtés.

Le pédicule spermatique est hémorragique.

Intestin grêle un peu rosé sans lésion importante. Muqueuse stomacale rosée — mais sans hémorragie.

Surrénales grosses et hémorragiques.

Foie foncé, noirâtre.

Thorax : aspect infarci des deux champs pulmonaires.

Injection péricarotidienne.

Nous avons, chez trois cobayes, injecté la toxine diluée au 1/10 (1/20 de centimètre cube environ, donc à peu près 1/200 de toxine pure) dans la gaine de la carotide gauche.

L'un de ces animaux a survécu, qui avait reçu une toxine vieillie, un autre est mort de broncho-pneumonie. Voici le protocole du troisième :

COBAYE 49/15. — 360 grammes.

Injection autour de la carotide gauche de 1/200 de toxine (1/20 de la solution au 1/10).

Albuminurie massive aussitôt après l'injection.

Le lendemain l'albuminurie persiste — Diarrhée — animal fatigué. Respiration longue et « poussée », difficile, bruyante, poids 330 grammes.

L'animal meurt dans la nuit.

Autopsie. Paroi non colorée. Ganglions inguinaux normaux.

Abdomen. Hémopéritoine assez abondant et généralisé, viscères normaux.

Thorax. Poumons semés de taches noires et hémorragiques mal limitées.

Examen histologique : Congestion intense généralisée, quelques foyers apoplectiques.

Larynx, trachée et cœur normaux.

(2) Nous avons souvent vu cette hémorragie du psoas. Elle rappelle l'hématome de la paroi abdominale après injection périsplanchnique.

Les lésions anatomiques se rapprochent donc beaucoup de celles observées après injection dans le sympathique cervical.

Sac jugulaire.

Nous avons eu recours cinq fois à la technique du sac jugulaire, avec de la toxine pure ou diluée au 1/10. Nous avons ainsi injecté des quantités correspondant de 1/30 à 1/500 de centimètre cube de toxine pure (qui introduites par voie intraveineuse directe seraient restées certainement sans effet).

Un seul animal a survécu après une hématurie. Les quatre autres sont morts : deux de broncho-pneumonie au 4^e et 11^e jours, un de péritonite à pneumocoque, enfin un au 14^e jour avec des lésions caractéristiques dont voici le protocole :

COBAYE 35/88. — 480 grammes.

Injection dans le sac jugulaire gauche de 1/500 de centimètre cube *environ* de toxine (1/50 de la solution à 1/10).

Choc post-opératoire : agitation, prurit, gémissements incessants.

Pas d'albumine dans les urines.

Perte de poids de 100 grammes et mort au 14^e jour. Aucune lésion apparente sauf des *poumons très rouges*. *Examen histologique : lésion congestive diffuse avec foyers d'apoplexie acineux mal limités.*

Ces résultats sont comparables à ceux qui suivent les injections dans le sympathique cervical, mais moins réguliers et surtout plus tardifs ; la toxine, en « irritant » les fines terminaisons sympathiques endoveineuses, agit d'une manière moins brutale, mais plus longue (prolongée tant que la toxine n'est pas résorbée) qu'avec les injections directes dans la chaîne sympathique.

Applications cutanées.

Sur sept cobayes, après deux ou trois applications de toxine de Dick pure fraîche, quatre sont morts les 4^e, 6^e, 9^e, et 10^e jours. Voici un des protocoles :

COBAYE 44/71. — Trois applications d'axonge mélangée à de la toxine streptococcique fraîche à trois jours d'intervalle.

Mort trois jours après la dernière application.

Autopsie : albuminurie massive — paroi nettement rouge.

Ganglion iléo-cœcal hémorragique.

Nombreuses plaques de Peyer hémorragiques.

Tuméfaction des follicules lymphatiques du gros intestin (voir photo page 48).

Congestion intense de toute la muqueuse intestinale, mais pas de sang dans les selles.

Au contraire, quelques mois plus tard, chez cinq animaux, l'application large et répétée de toxine pure, mais déjà vieillie, même concentrée dans le vide, est restée inefficace.

On voit l'importance extrême d'utiliser une toxine fraîche. Avec une toxine éventée et moins active, même pure et à fortes doses, si on s'attaque à des rameaux sympathiques périphériques, on n'obtient plus rien — alors que les injections directes dans le sympathique viscéral peuvent encore donner quelques résultats.

Injection intra-dermique.

Nous avons pu tuer un cobaye par injection intra-dermique de 1/20 de centimètre cube environ de toxine pure fraîche, et provoquer chez un autre une hématurie, alors que chez cet animal les injections sous-cutanées restent strictement inoffensives. Ce cobaye est mort au 6^e jour, donc encore assez tard. Voici son protocole :

COBAYE 43/62. — 390 grammes.

Le 24 octobre 1935 injection intra-dermique (peau du ventre) de 1/20 de centimètre cube de toxine pure.

Le 25 octobre 1935 poids 350 grammes, albuminurie nette qui disparaît les jours suivants.

Le 30 octobre mort de l'animal (au 6^e jour).

Autopsie : ganglions inguinaux hémorragiques des deux côtés.

Gros intestin couvert de nombreuses ecchymoses : estomac : quel-

ques petites taches purpuriques ; surrénale gauche : points hémorragiques ; thorax : aspect hémorragique des deux poumons.

Un autre animal, qui avait reçu sous la muqueuse jugopharyngée 1/10 de centimètre cube à deux reprises, puis 1/5 de centimètre cube de toxine pure, est mort quatre jours après la 3^e injection, avec une ecchymose localisée du gros intestin et un aspect infarci du poumon gauche.

INJECTIONS MULTIPLES

Nous avons repris par une voie nouvelle, un certain nombre de cobayes qui avaient résisté à une première injection trop faible ou d'un filtrat trop vieilli : par exemple, après une injection dans le ganglion cervical supérieur du sympathique, nous avons déposé à nouveau la toxine dans le splanchnique. Ces interventions successives selon toutes les combinaisons possibles, échelonnées à des intervalles allant de quelques semaines à trois et quatre mois, nous ont donné des résultats analogues à ceux observés à la même époque avec la même toxine chez des animaux neufs ; autant qu'on puisse conclure des vingt protocoles environ que nous avons, il semble cependant qu'un cobaye qui a survécu à une première injection supporte mieux la seconde qu'un animal neuf. Mais peut-être s'agit-il seulement d'une résistance individuelle plus grande.

INJECTION DE TOXINE DANS LES NERFS MOTEURS ET LE CERVEAU

Une objection vient très vite à l'esprit : peut-être la toxine n'agit-elle pas seulement quand on la met au contact du système neuro-végétatif. Peut-être ses affinités sont-elles moins restreintes et, mise au contact d'un élément nerveux, quel

qu'il soit, aurait-elle un effet analogue. L'expérimentation montre qu'il n'en est rien.

Nous avons chez des cobayes injecté de la toxine pure dans la gaine du nerf sciatique, à doses faibles d'abord, puis plus fortes, sans jamais remarquer aucun trouble. Voici les protocoles :

COBAYE 43/47. — Injection dans le sciatique droit de $1/100$ de centimètre cube de toxine pure. Les urines suivies régulièrement ne contiennent pas d'albumine. L'animal reste vif. On note seulement un amaigrissement de 50 grammes.

Quatre mois plus tard on reprend le même animal par voie cervicale (injection de $1/500$ seulement de toxine).

Aussitôt après l'opération pas d'albumine dans les urines.

1 heure, 1 h. $1/2$, 2 heures après, albuminurie nette ; au microscope pas de cylindre ni d'hématie.

L'animal est très dyspnéique et agité. De plus, pertes d'équilibre et chutes incessantes.

Mort la nuit suivante : paroi abdominale nettement rouge. Intestin rosé ; trompes utérines rouges ; estomac : petit piqueté hémorragique ; ganglions inguinaux tuméfiés ; foie : hémorragique poumons : zone hémorragique

Examen histologique :

Foie : Congestion considérable des veines centro-lobulaires. Aspect analogue à celui du foie cardiaque.

Poumons : congestion intense diffuse.

COBAYE 43/78. — Injection dans le sciatique de $1/20$ de centimètre cube de toxine pure. Pas d'albumine et aucun trouble apparent, sauf un amaigrissement passager de 30 grammes.

Trois semaines plus tard nouvelle injection de $1/300$ de toxine ($1/30$ de toxine diluée au $1/10$ conservée depuis la veille), mais périssplanchnique. L'animal frissonne et la plaie saigne après l'injection.

Le lendemain le poids est tombé de 450 grammes à 395 grammes.

Mort le surlendemain (1) : ganglions inguinaux gros et hémorragiques ; quelques plaques de Peyer tuméfiées et ganglions mésenté-

(1) Il ne s'agissait donc pas chez ces animaux d'une résistance individuelle exceptionnelle à la toxine, dont nous n'aurions pas, d'ailleurs, vu d'autres exemples.

riques hémorragiques ; intestin grêle : quelques ecchymoses par places ; contient un liquide nettement sanglant.

Gros intestin noirâtre et sphacélique infarci sur le $1/3$ de sa longueur environ.

COBAYE 43/99. — 415 grammes. Injection dans la gaine du sciatique-droit de $1/5$ de centimètre cube de toxine pure (en poussant longtemps et fort l'injection). Le nerf sur plusieurs centimètres est boursofflé par le liquide injecté qui fusé tout le long du sciatique vers son extrémité.

Aucun trouble l'après-midi de l'injection ni les jours suivants.

L'animal traîne la jambe et maigrit pendant quelques jours seulement.

Animal sacrifié trois semaines plus tard. Aucune lésion apparente.

Nous avons injecté chez un cobaye $1/200$ de toxine dans le tronc du nerf pneumogastrique gauche (en faisant attention de ne pas déposer de toxine au contact du sympathique). L'animal n'a présenté aucun trouble apparent (en particulier pas d'albumine) sauf un léger amaigrissement, et est mort au 25^e jour.

L'autopsie nous a seulement montré un foie noirâtre d'aspect hémorragique. La vésicule contenait une bile légèrement sanglante.

Injectons cérébrales.

De même, les injections dans le cerveau sont bien tolérées à condition de les faire très *superficielles* dans le cortex cérébral, comme dans le cas suivant :

COBAYE 43/76. — Injection superficielle dans le cerveau de $1/30$ de centimètre cube de toxine pure, à deux reprises, à trois semaines d'intervalle. Aucun trouble, sauf chaque fois, un amaigrissement passager de 30 à 40 grammes et un gros frisson après la deuxième injection.

L'animal est sacrifié trois semaines après la 2^e injection. Pas de lésion apparente.

Un seul animal qui avait reçu $1/50.000$ de centimètre cube

dans le cerveau est mort cinq jours après sans lésion apparente.

Mais nous avons pu injecter chez deux autres cobayes 1/500 de centimètre cube de toxine (1/10 de la solution au 1/50) superficiellement sans observer aucun symptôme anormal.

Il n'en est pas de même si l'injection est profonde comme le montrent les protocoles suivants :

COBAYE 43/61. — 375 grammes. Injection intra-cérébrale de 1/20 de centimètre cube de toxine pure (l'aiguille « échappe » un peu et pénètre profondément). Amaigrissement les jours suivants. Pas d'albumine. Le poids tombe à 335 grammes.

Mort au 6^e jour. Autopsie : tout le gros intestin est ecchymotique et violacé.

Rein gros et congestif.

Poumons : lésions apoplectiques bilatérales, autres viscères normaux.

COBAYE 43/51. — 450 grammes. Injection intra-cérébrale de 1/100 de centimètre cube de toxine pure. Gros frisson après l'injection. Aucun symptôme anormal les jours suivants, sauf perte de poids de 450 grammes à 350 grammes.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

9 jours après, nouvelle injection *assez profonde* de 1/20 de centimètre cube de toxine pure. Amaigrissement de 350 à 305 grammes. *Mort de l'animal au 5^e jour* : aucune lésion cérébrale importante mais *grosses lésions intestinales* : intestin grêle à sa terminaison sur dix centimètres environ semé d'ecchymoses et tuméfié. *Infactus massif du gros intestin à son origine* (bas fond cæcal surtout). Aspect noirâtre et sphacélique. A l'ouverture de l'intestin sang noir coagulé en abondance.

Ganglions hémorragiques dans le mésentère.

Pas d'autre lésion apparente.

Examen histologique : intestin : image histologique typique d'*infactus* : sous-muqueuse et musculuse infiltrées de sang. Muqueuse nécrosée et ulcérée (voir dessin page 46).

Rein : congestion et hémorragie interstitielles.

L'injection intracérébrale profonde de toxine est donc parfois efficace. Mais alors les lésions anatomiques rappellent tout à fait celles qui suivent une injection dans le système neuro-végétatif abdominal, splanchnique par exemple. Elles prédominent sur l'intestin (1), mais s'associent à des hémorragies caractéristiques des ganglions mésentériques et à une congestion rénale interstitielle. *La toxine introduite profondément n'agit donc sans doute que parce qu'elle diffuse et atteint les noyaux gris centraux et les centres végétatifs supérieurs encéphaliques* (la faible épaisseur du cortex cérébral chez le cobaye explique que l'aiguille pénètre facilement jusqu'à eux). D'ailleurs, l'injection — si elle est strictement superficielle et corticale — reste inoffensive. *L'électivité d'action de la toxine pour le système neuro-végétatif apparaît donc bien exclusive de toute autre.*

(1) Vulpian avait déjà signalé en 1875 que la lésion de l'« isthme de l'encéphale » déterminait parfois chez l'animal des « congestions violentes » des viscères digestifs, avec hémorragie intestinale.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX CHEZ LE LAPIN

Chez le lapin, les résultats expérimentaux se montrent beaucoup moins réguliers et plus individuels que chez le cobaye, bien que du même ordre. Nous avons essayé de sensibiliser préalablement l'animal par injection dans les trompes, l'utérus ou le derme, ou par dépôt, sur la peau, de toxine streptococcique, par l'inoculation de streptocoques vivants sur la muqueuse nasale, mais sans réussir à améliorer les résultats.

Nous avons injecté six lapins par voie périsplanchnique. Deux d'entre eux, qui avaient reçu quelques dixièmes de centimètre cube d'un filtrat streptococcique pur, que nous avons préparé nous-mêmes, sont morts, l'un le lendemain, l'autre trois jours après l'intervention, avec des lésions du même genre que celles des cobayes, mais beaucoup plus discrètes (hémorragie du mésentère). Les quatre autres, qui avaient reçu la même quantité de toxine originale de Dick diluée au 1/10, ont survécu. Nous avons noté chez eux une chute des poils du ventre suivie de repousse. Nous les avons repris par une injection de toxine dans le sympathique cervical sans succès.

Sur sept lapins injectés directement dans le ganglion cervical supérieur, six sont morts, dont quatre sans lésion; voici les protocoles des deux autres :

LAPIN 55. — Injection de toxine streptococcique pure personnelle dans le ganglion cervical supérieur du sympathique.

Le surlendemain albuminurie considérable qui diminue et disparaît en quelques jours. Gros amaigrissement.

Mort le 11^e jour : une grosse plaque de Peyer ; les reins sont très rouges et congestionnés. La paroi abdominale est nettement rouge sur toute son étendue.

LAPIN 44. — Du 9 mai 1934 au 13 juin reçoit sept centimètres cubes cubes de toxine streptococcique sous la peau en dix injections. Le 13 juin animal en bon état. Pas d'albumine dans les urines.

Le 19 juin 1934 injection dans le ganglion sympathique cervical supérieur de 1/10 de centimètre cube de toxine streptococcique diluée à 1/10 soit 1/100 (toxine obtenue en mélangeant à parties égales la toxine originale des Dick et une toxine personnelle).

Le 20 juin pas d'albumine dans les urines.

Le 22 juin un peu d'albumine dans les urines.

Le 23 juin mort de l'animal. La vessie contient des urines albumineuses.

A l'ouverture du ventre : nombreux ganglions mésentériques hémorragiques.

Les plaques de Peyer sont tuméfiées ; une est hémorragique.

Apoplexie utérine.

Œdème et congestion des poumons.

Ganglions inguinaux gros et hémorragiques.

Le lapin est donc bien moins sensible que le cobaye aux injections de toxine dans le splanchnique et le sympathique cervical. On ne retrouve pas chez lui cette hiérarchie des voies d'injection à laquelle le cobaye nous avait habitué et les effets varient beaucoup d'un animal à l'autre. On obtient cependant des résultats avec des doses de toxine de l'ordre de 1/10 de centimètre cube de toxine pure, bien moindres que celles nécessaires par les voies habituelles.

Chez deux lapins nous avons vu réapparaître l'albuminurie en injectant à nouveau de la toxine dans la veine de l'oreille. Voici un des protocoles :

LAPIN D. 16. — Pendant tout le mois de juin 1934 applications tous les trois ou quatre jours, de filtrat streptococcique mélangé à de l'axonge, en divers points du corps, soit 10 applications en tout. Le 22 juin on observe, pour la première fois, la présence d'une quantité notable d'albumine. Le 3, le 5 et le 7 juillet nouvelles applications de filtrat. L'albuminurie persiste le 3 juillet, a disparu le 5, le 7 et le 10 juillet. On remarque une rougeur locale avec desquamation aux derniers points de dépôt du filtrat.

Le 10 juillet injection dans le ganglion cervical supérieur de 1/10 de centimètre cube de toxine de Dick diluée au 1/10 soit 1/100 de centimètre cube de toxine pure. Aussitôt après l'opération albuminurie abondante qui s'atténue les jours suivants.

Le 25 juillet injection dans la veine marginale de l'oreille d'un demi centimètre cube de toxine de Dick diluée à 1/2. Aussitôt après, rougeur diffuse des deux oreilles, saignement prolongé au point d'injection et dyspnée. L'albumine apparaît de nouveau en abondance dans les urines. Elle persiste encore quatre mois plus tard.

Chez un lapin neuf témoin l'injection intra-veineuse de la même quantité de toxine n'amène aucun trouble et, en particulier, pas d'albuminurie, au moins immédiate.

CHAPITRE V

INFECTIONS « DE SORTIE »

Par ailleurs notre expérimentation nous a permis d'observer quelques faits intéressants concernant deux grands processus biologiques :

- les infections dites « de sortie ».
- l'immunité et l'action préventive du sérum antitoxique.

Nous avons été surpris de la fréquence des localisations infectieuses diverses découvertes à l'autopsie. Certaines s'expliquent facilement par l'acte opératoire même : les suppurations pariétales par exemple (souvent les cobayes rongent et arrachent les crins de suture cutanée, d'où désunion et infection de la plaie). De même, un certain nombre de péritonites peuvent être dues à des souillures accidentelles du champ opératoire au cours de l'opération.

PÉRITONITES

Mais, même en prenant toutes les précautions d'asepsie, celles-ci restent trop fréquentes (une fois sur cinq environ après injection dans le sympathique abdominal) pour qu'on ne doive pas les rapporter à l'atteinte du splanchnique. Le fait avait déjà été noté par Claude BERNARD qui dans sa leçon du 1^{er} juillet 1857 sur le système sympathique signale

que l'ablation de certains ganglions produit encore des effets de vascularisation, qui donnent lieu très facilement à des inflammations violentes. Et le célèbre expérimentateur ajoute que « c'est là un fait dont il faut tenir compte dans les recherches physiologiques sur l'inflammation ».

De plus, ces péritonites surviennent parfois dans des conditions telles qu'on ne peut accuser une souillure du champ opératoire, comme dans le cas suivant :

COBAYE 35/89. — Injection dans un « sac jugulaire » gauche de 1/100 de centimètre cube de toxine environ (1/10 de centimètre cube de toxine diluée au 1/10). Aussitôt après l'intervention pas d'albumine dans les urines. Un quart d'heure après un louche d'albumine.

Mort au 7^e jour. Autopsie. Aucune lésion viscérale mais péritonite aiguë purulente à pneumocoques.

Parfois, la péritonite laisse à des lésions hémorragiques certainement dues à l'injection le temps de se constituer, comme dans le cas suivant :

COBAYE 43/48. — Injection périsplanchnique de 1/1.000 de centimètre cube de toxine de Dick. Amaigrissement important et mort au 6^e jour : pus abondant et fausses membranes dans le péritoine ; mais aussi ganglions inguinaux gauches et surrénales grosses et hémorragiques.

Chez un cobaye, nous avons découvert à l'examen histologique d'un ganglion mésentérique un abcès microscopique :

COBAYE 43/64. — 375 grammes. Injection dans le sympathique cervical de 1/40.000 de toxine sans résultat. Trois semaines plus tard injection périsplanchnique de 1/1.000 de toxine.

Mort au 3^e jour. Lésions apparentes peu importantes : deux petites ecchymoses sur l'intestin. Un ganglion mésentérique gros et hémorragique ; à l'examen histologique congestion des vaisseaux, dilatation des sinus, abcès à polynucléaires dans la corticale ganglionnaire. Une plaque de Peyer bien visible.

Estomac : petite ecchymose de la face antérieure.

Foie : pâle. Un foyer de nécrose isolé sans congestion.

Poumons : bases hémorragiques. Examen histologique : foyers d'apoplexie plus ou moins confluent.

BRONCHO-PNEUMONIES

Tout comme les péritonites après injection périsplanchnique, les *broncho-pneumonies compliquent très souvent les injections de toxine dans la sphère sympathique cervicale, et il y a là certainement plus qu'une coïncidence.*

En voici plusieurs exemples :

COBAYE 43/69. — Injection dans le ganglion cervical inférieur gauche de 1/300 de toxine environ.

3 jours après, polypnée considérable à plus de 100 respirations par minute. Albuminurie massive, mort de l'animal.

Autopsie : Aucune lésion apparente des viscères abdominaux.

Thorax : tout le poumon gauche est brunâtre et hépatisé. Un fragment prélevé coule au fond de l'eau. Foyer d'hépatisation discret du lobe supérieur du poumon droit.

Ganglions axillaires un peu hémorragiques à gauche.

Examen histologique : *Poumons* : Lésions de broncho-pneumonie confluente supprimée.

COBAYE 35/83. — 600 grammes. Injection dans le sac jugulaire droit de 1/5 de centimètre cube environ de toxine diluée à 1/10.

Le lendemain, 24 heures après l'intervention, émission d'urines d'abord claires puis nettement sanglantes. Pas de cylindre.

Urée sanguine = 0,73.

Le surlendemain, urine encore légèrement sanglante. Présence de nombreuses hématies au microscope. Albuminurie nette. Poids 500 grammes.

Au 3^e jour mort de l'animal. Urée sanguine = 0,71.

Autopsie : Paroi abdominale un peu rosée.

Poumons : nombreux foyers hépatisés tachant les deux champs pulmonaires.

Examen histologique : broncho-pneumonie nodulaire et confluente.

COBAYE 36/28. — Cet animal avait reçu auparavant de la toxine en injections intra-dermiques et dans les plexus sympathiques pararénaux sans succès.

Poids 430 grammes. Injection dans la gaine de la carotide des deux côtés, mais surtout à gauche de 1/200 de centimètre cube de toxine.

1/2 heure après l'animal est fatigué. Un louche d'albumine net. Prurit.

L'albuminurie persiste une heure après.

Mort de l'animal au 6^e jour.

Autopsie : aucune lésion apparente, sauf petits foyers hépatisés pulmonaires.

Examen histologique : broncho-pneumonie nodulaire et lésions hémorragiques importantes.

Beaucoup de péritonites et de broncho-pneumonies apparaissent donc comme de vraies « infections de sortie » en rapport avec les injections de toxine dans les éléments végétatifs. Favorisées par les perturbations circulatoires et les lésions locales déterminées par l'injection de toxine dans le système neuro-végétatif, elles surviennent, surtout, dans le territoire viscéral dépendant de l'élément sympathique injecté, et où, précisément, ces lésions siègent au maximum : broncho-pneumonies après injection dans le sympathique cervical, péritonites après injection périssplanchnique.

Les broncho-pneumonies ne seraient donc que des infections secondaires de foyers hémorragiques et apoplectiques d'origine nerveuse.

On peut se demander s'il n'en est pas de même parfois chez l'homme, au cours de certaines toxi-infections, la grippe par exemple. Le virus grippal (dont on sait le neurotropisme) n'agit-il pas d'abord sur le système nerveux autonome, provoquant par son intermédiaire des lésions pulmonaires œdémateuses, hémorragiques et apoplectiques que des germes divers viennent secondairement infecter ?

GERMES DE SORTIE

Sur le conseil du Dr Reilly nous avons pratiqué, chez nos cobayes, des hémocultures en série dans les jours qui suivent l'opération. Nous avons eu la surprise de voir pousser plusieurs fois des germes divers. Nous éliminerons les cas où une suppuration quelconque pouvait expliquer la septicémie (par exemple un cobaye chez lequel, après deux hémocultures ayant donné un streptocoque hémolytique, nous avons découvert, à l'autopsie, une suppuration pariétale à streptocoques).

Voici d'abord les cas où l'hémoculture est restée stérile :

	Date de l'hémoculture	Particularités cliniques	Lésions à l'autopsi
Cob. 36/36 Injection pararénale gauche.	le lendemain	Albuminurie et hémoglobinurie	Mort tardive par adhérence de l'intestin à la plaie et sténose intestinale.
Cob. 36/35 Sympathique cervical	le lendemain	Albuminurie passagère.	Survie.
Cob. 49/16 Sympathique cervical.	le 4 ^e jour		Lésions pulmonaires et rénales
Cob. 49/31 Sympathique cervical	le 6 ^e et le 10 ^e jour	Hématurie et albuminurie.	Lésions pulmonaires; ganglion iléo-caecal hémorragique.
Cob. 49/12 Sympathique périsphène.	le 11 ^e jour		Mort au 12 ^e jour hémopéritoine, foie hémorragique, bile sanglante.
Cob. 43/96 Sympathique périsphène	3 ^e jour		Hémopéritoine Lésions pulmonaires.

Voici maintenant les quatre cas où l'hémoculture fut positive :

Lieu d'injection	Dose	Date de l'hémoculture	Germe	Mort	Autopsié
Splanchnique gauche. Cob. 49/74	1/100 (toxine vieillie)	3 ^e jour	Streptocoque hémolytique peu abondant sur l'un des deux tubes ensemencés seulement	3 ^e jour	Aucune lésion apparente
Sympathique cervical gauche Cob. 49/27	1/250	le lendemain	Pneumocoque	Au cours de la ponction	Lésions pulmonaires (1)
Splanchnique Cob. 35/74	1/150 (toxine vieillie)	3 ^e jour	Streptocoque hémolytique	5 ^e jour	Lésions pulmonaires.
Splanchnique Cob. 43/68	1/1.000	5 ^e jour	Perfringens	5 ^e jour	Suppuration pariétale à perfringens

Le dernier cas vaut d'être rapporté en détail :

COBAYE 43/68. — 320 grammes. 1^{re} injection dans le ganglion sympathique cervical supérieur gauche de 1/10.000 de centimètre cube de toxine sans résultat.

Trois semaines après, injection périssplanchnique gauche de 1/1.000 de centimètre cube de toxine.

Au 5^e jour l'animal est agonisant et meurt au cours de la ponction cardiaque pour hémoculture.

Autopsie : La peau du ventre est décollée jusque sur la racine des cuisses et recouvre une sérosité roussâtre d'odeur nettement fétide qui fait aussitôt penser à une infection à perfringens. Cette sérosité examinée au microscope montre un bacille perfringens.

A l'ouverture de l'abdomen quelques fausses membranes sur

(1) Ces hémorragies du tissu pulmonaire peuvent être dues au traumatisme de l'aiguille au cours de la ponction cardiaque. Il n'a pas été pratiqué d'examen histologique.

l'estomac et le foie. Pas de lésion par ailleurs. *A l'hémoculture bacille perfringens qui se montre très pathogène pour le cobaye neuf.*

La présence d'un pareil germe à l'hémoculture est assez rare pour être soulignée.

Ces cas, pour être indiscutables, auraient dû comporter un examen histologique viscéral complet, en particulier des poumons ; peut-être celui-ci nous aurait-il montré des broncho-pneumonies qui pourraient, dans une certaine mesure, expliquer ce passage d'un germe dans le sang.

Mais, même dans cette hypothèse, ces faits n'en restent pas moins curieux, et intéressants à rapprocher des « germes de sortie » rencontrés en clinique dans diverses infections (E. Rivallier, H. C. Pham et Ph. Decourt).

CHAPITRE VI

ACTION PRÉVENTIVE DU SÉRUM ANTISCARLATINEUX

Dans une dernière série d'expériences, nous avons cherché à voir si le sérum antistreptococcique, préparé à partir de souches de streptocoque scarlatineux et introduit préventivement, empêcherait l'action de la toxine streptococcique déposée au contact du nerf splanchnique.

Nous avons d'abord songé à introduire le sérum en petite quantité avant la toxine, autour du splanchnique, mais son seul dépôt près de ce nerf aurait suffi à tuer le cobaye (E. Friedmann). Aussi l'avons-nous injecté seulement sous la peau ou dans le péritoine.

Nos premiers essais eurent lieu avec une toxine très active qui tuait le cobaye jusque vers le $1/30.000$ ou $1/50.000$. Deux cobayes qui avaient reçu deux centimètres cubes de sérum antiscarlatineux sous la peau du ventre, puis quatre jours plus tard $1/10.000$ de centimètre cube de toxine ($1/10$ de la solution au $1/1.000$) périclanchique, sont morts le lendemain avec une vaste nécrose hémorragique de l'estomac. Un troisième animal qui avait reçu la même dose de sérum, puis trois jours après $1/50.000$ de centimètre cube seulement de toxine par voie périclanchique, a survécu.

La seconde série d'essais fut faite avec une toxine déjà vieillie qui ne tuait plus l'animal qu'au $1/200$ environ.

Voici les trois protocoles :

COBAYE 36/66. — 390 grammes.

1) Injection sous-cutanée de 1 centimètre cube $1/2$ de sérum antiscarlatineux américain (soit 30.000 unités antitoxiques environ).

2) 2 jours plus tard injection périsplanchnique de $1/100$ environ de toxine (soit environ 200 unités Dick) (1).

Amaigrissement et mort de l'animal au 4^e jour. Aucune lésion viscérale ; seulement foyers broncho-pneumoniques.

COBAYE 36/67. — 490 grammes.

1) Injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes de sérum antiscarlatineux américain soit environ 40.000 unités anti-toxiques.

2) Deux jours plus tard injection périsplanchnique de $1/150$ de cc de toxine (environ 300 unités Dick). Animal choqué après l'intervention.

Hématurie nette et albuminurie passagères.

Le lendemain l'albuminurie a disparu. Ponction cardiaque pour dosage d'urée = 0 gr. 70. Mort de l'animal. Aucune lésion viscérale apparente. Reins normaux (examen histologique).

COBAYE 36/68. — 520 grammes.

1) Injection *intra-péritonéale* de 2 centimètres cubes de sérum anti-scarlatineux américain, soit environ 40.000 unités anti-toxiques.

2) Deux jours plus tard injection périsplanchnique de $1/100$ de centimètre cube de toxine.

Aussitôt après l'opération un louche d'albumine net puis, une demi-heure après, émission spontanée d'urine sanglante.

L'hématurie et l'albuminurie persistent pendant plus d'une heure. Survie de l'animal.

Ces résultats ne sont pas assez nets pour autoriser une conclusion formelle (la coïncidence est seulement curieuse de ces deux hématuries post-opératoires sur trois animaux ayant reçu une injection préventive du même sérum). Il semble que *l'action expérimentale préventive du sérum, si même elle existe, ne puisse empêcher la mort de l'animal dès que la dose injectée dépasse sensiblement la dose mortelle limite* ($1/10.000$ de toxine, pour une dose mortelle de $1/30.000$ de centimètre cube).

(1) On entend par unité Dick la quantité minimum de toxine donnant (par voie intra-dermique) la réaction de Dick chez un homme sensible.

CHAPITRE VII

LE NEUTROPISME DE LA TOXINE STREPTOCOCCIQUE

De toute cette expérimentation ressort un fait précis : *l'effet remarquable et étendu du filtrat streptococcique déposé au contact du système neuro-végétatif — alors qu'introduit par d'autres voies il reste à peu près inoffensif.*

Ce filtrat apparaît surtout pathogène chez le cobaye et quand on le dépose, même à doses infimes, directement au contact d'éléments de l'axe même du système sympathique : chaîne cervicale, nerfs planchnique, plexus sympathique lombaire. Mais il se montre encore actif, bien que moins régulièrement, quand on le porte en des points périphériques d'où il peut atteindre des rameaux sympathiques périvasculaires (gaine de la veine saphène ou de l'artère carotide), endovasculaires (sac jugulaire) ou dermiques (injection intra-dermique, dépôt de toxine sur la peau scarifiée), ou encore par injection cérébrale, profonde, près des centres végétatifs supérieurs.

Au contraire sont bien tolérées les injections dans les nerfs moteurs, comme le sciatique, et les injections sous-cutanées ou intra-veineuses (ces dernières à faible dose). L'action pathogène du filtrat est donc bien strictement élective et limitée au système neuro-végétatif, au moins chez le cobaye qui est l'animal de choix pour toute cette expérimentation.

La toxine streptococcique (on peut vraiment l'appeler ainsi puisqu'elle a une « toxicité » expérimentale) a donc une affinité très particulière pour ce système, seul point de l'organisme qui lui soit vulnérable et où elle « morde » vraiment.

Bien plus, on peut se demander si son action, chez le lapin, très faible et irrégulière d'ailleurs, par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, n'est pas due seulement à sa diffusion plus rapide, si bien qu'elle peut toucher certains éléments nerveux au moins avant d'être détruite et résorbée, et agir ainsi par leur intermédiaire sur l'innervation viscérale.

En effet, si on considère les effets chez cet animal de fortes quantités de toxine (un à dix centimètres cubes) injectée dans les veines ou le péritoine (il en faut dix fois plus encore par voie intra-musculaire), ils ressemblent étonnamment à ceux de doses faibles (de l'ordre de 1/10 de centimètre cube) de la même toxine déposées au contact du système neuro-végétatif : mêmes symptômes après l'injection, mêmes lésions hémorragiques à l'autopsie, moins réguliers seulement.

A. W. Downie, par exemple, à l'autopsie de 24 lapins morts après injections sous-cutanée ou intra-veineuse de toxine streptococcique, ne constate souvent aucune lésion apparente (nous avons vu qu'il en avait été de même dans deux cas personnels). Mais quatre fois les poumons étaient hémorragiques. Onze fois on remarquait une nécrose partielle du foie avec même, dans certains cas, thrombose de la veine centrale du lobule. L'estomac était souvent semé de petites plaques congestives (que retrouve aussi Pulvertaft), la rate congestionnée et même hémorragique. Les reins peu altérés présentaient seulement quelques hémorragies intra-tubulaires. Chez cinq animaux les surrénales étaient hémorragiques.

De même, notre maître Pasteur-Vallery-Radot et ses collaborateurs provoquent, chez des lapins, des néphrites expérimentales par injection intra-veineuse, sous-cutanée et

intra-péritonéale de filtrats streptococciques. L'albuminurie très fréquente (27 animaux sur 30) est survenue du deuxième au sixième jour. Sur 26 animaux, 19 ont présenté, à un moment quelconque, une élévation du taux de l'urée sanguine ; mais, une fois seulement, cette azotémie a été régulièrement progressive.

Anatomiquement, en dehors de lésions rénales sur lesquelles nous reviendrons, et qui rappellent d'ailleurs beaucoup les nôtres, les surrénales étaient hémorragiques deux fois sur vingt, et on notait des lésions du foie allant de la congestion simple (fréquente), à la cirrhose, dans 23 cas sur 38.

Hémorragies pulmonaire, surrénale et gastrique, congestion, apoplexie et nécrose du foie, lésions rénales hémorragiques, n'est-ce pas ce qu'on voit plus régulièrement et avec des doses bien moindres en faisant agir la toxine directement sur le système neuro-végétatif ?

Chez le cobaye, la toxine streptococcique sous-cutanée reste inoffensive parce que, sans doute, détruite et résorbée avant d'avoir pu atteindre le système neuro-végétatif, elle se « perd en route », si on peut dire, par suite probablement de conditions circulatoires ou anatomiques différentes. En définitive elle n'a de pouvoir pathogène expérimental qu'autant qu'elle atteint le système neuro-végétatif. Rien d'étonnant donc à ce que son effet apparaisse surtout quand on la met au contact même des éléments principaux de ce système.

TROISIÈME PARTIE

LE RÔLE DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF DANS LA SCARLATINE

On est naturellement amené à confronter les effets chez l'animal de la toxine streptococcique déposée au contact du système nerveux végétatif et les manifestations pathologiques de la scarlatine, telles qu'on les observe en clinique.

Précisons tout de suite que de cette comparaison nous n'entendons cependant tirer aucune conclusion quand à la question de l'étiologie streptococcique de la scarlatine, qui reste entière. En effet les résultats expérimentaux obtenus avec la toxine streptococcique ne lui sont pas absolument propres, comme nous le verrons à la fin de ce travail.

Par contre ce rapprochement permet de saisir le rôle — pour nous essentiel — du système nerveux autonome dans le déterminisme de la scarlatine.

Le « problème de la scarlatine » est aussi — et peut-être même surtout — un problème physio-pathologique. C'est celui-ci que nous aurons en vue en considérant successivement les conditions d'apparition, les symptômes, l'anatomie pathologique, les complications de la scarlatine.

CHAPITRE I

CONDITIONS D'APPARITION DE LA SCARLATINE ET SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

Il importe d'abord de préciser que la scarlatine se manifeste sous divers aspects : non seulement la forme habituelle qu'on pourrait appeler « médicale », de beaucoup la plus fréquente, mais peut-être pas la plus intéressante du point de vue physiopathologique, mais encore les scarlatines dites « chirurgicales » et « puerpérales », qu'il ne faut pas oublier.

Ces dernières doivent être considérées comme des scarlatines véritables. C'est un point qui semble acquis actuellement.

On y retrouve, en effet, l'éruption caractéristique, l'évolution et les complications propres de la scarlatine, le phénomène d'extinction de Schulz Charlton en particulier (quinze fois sur dix-huit scarlatines chirurgicales (J. Comby), « habituellement » dans les scarlatines puerpérales, pour A. Lemierre et J. Bernard). On a même vu des cas de contagion croisée : une infirmière atteinte de scarlatine contamine plusieurs accouchées qui ont une scarlatine puerpérale, un médecin se pique au cours de l'autopsie d'une scarlatine banale et contracte une scarlatine chirurgicale à point de départ cutané.

Toutes ces formes diverses constituent le grand groupe un et homogène « des » scarlatines et reconnaissent certainement un même agent pathogène et une même physio-pathologie. Elles ne diffèrent, en réalité, que par leurs conditions d'apparition, le terrain sur lequel elles évoluent, et la porte d'entrée du germe : rhino-pharynx pour les formes habi-

tuelles, plaie utérine pour les scarlatines puerpérales ou cutanée pour les formes chirurgicales.

On n'a peut-être pas, précisément, prêté assez d'attention à cette porte d'entrée du virus scarlatin et au siège du foyer infectieux initial. Il ne sont sans doute pas indifférents à l'éclosion de la maladie. L'agent pathogène — quel qu'il soit — affectionne les muqueuses, ou certains territoires cutanés et lymphatiques d'où sa toxine peut atteindre facilement le système neuro-végétatif.

La muqueuse pharyngée a une innervation sympathique importante ; de plus, elle est tapissée de formations lymphoïdes multiples avec un courant et un brassage lymphatiques incessants qui dirigent le poison scarlatineux vers les relais lymphatiques régionaux auxquels aboutissent encore de nombreux rameaux nerveux.

Cette importance du siège pharyngé de la localisation infectieuse initiale avait déjà été soulignée par Teissier et Coste :

« La rhinopharyngite scarlatineuse intéresse une muqueuse « très particulière par son étendue, sa structure, ses connexions lymphatiques et nerveuses ; le pharynx, les fosses « nasales, leurs sinus constituent une surface importante au « niveau de laquelle les résorptions de toxine peuvent être « brutales et très abondantes, particulièrement dans la cavité close des sinus... »

C'est probablement parce que l'homme — et l'homme seulement — peut avoir une angine — que lui seul a la scarlatine.

De même, la muqueuse utérine après l'accouchement offre une surface de résorption étendue d'où le poison peut toucher aisément les terminaisons sympathiques voisines.

Plus caractéristiques encore, de ce point de vue, apparaissent les scarlatines chirurgicales.

Si on admet la théorie streptococcique, une objection vient

en effet à l'esprit : le streptocoque hémolytique, « microbe à tout faire », est l'agent d'inflammations multiples et continuellement rencontré en clinique. Beaucoup de ces streptocoques chirurgicaux se montrent aussi toxigènes que bien des germes analogues isolés chez des scarlatineux.

Pourquoi alors toutes ces infections streptococciques si courantes se compliquent elles si rarement de scarlatine ? Le banal panaris n'en provoque, pour ainsi dire, jamais — non plus que les abcès chauds (on pourrait invoquer ici la non résorption de la toxine et l'atténuation du pouvoir toxigène des streptocoques en milieu suppurant), et la plupart des plaies musculaires, même profondes et infectées, comme le font observer Teissier et Costé. On sait la fréquence avec laquelle le streptocoque vient infecter les plaies de guerre (dans plus de 50 % des cas d'après desensemencements systématiques), qui pourtant ne s'accompagnent jamais de scarlatine chirurgicale. Pourquoi ce fait paradoxal ? Simplement peut-être parce que la toxine ne rencontre pas alors, dans le voisinage, d'éléments sympathiques sur lesquels elle puisse se fixer. Le muscle, s'il possède une grosse vascularisation et une riche innervation motrice (mais nous avons vu que le filtrat streptococcique est totalement inactif quand on l'injecte dans les nerfs moteurs), a une innervation végétative assez pauvre, bien moindre, en tout cas, que celle des muqueuses pharyngée et utérine.

Au contraire, les scarlatines chirurgicales suivent surtout certaines plaies, telles précisément que la toxine puisse facilement parvenir à des éléments nerveux végétatifs directement ou par l'intermédiaire des lymphatiques : par exemple des plaies de la main, même superficielles, mais avec lymphangite tronculaire et adénite axillaire, comme le relatent Ingerslev dès 1896 et Ménégaux. Personnellement nous avons observé deux cas semblables dont un mortel, tout comme Kraus et Morawetz.

Dans toutes ces observations on retrouve deux particularités intéressantes du point de vue pathogénique : d'une

part toujours une inflammation lymphatique vraisemblablement due au streptocoque, qui déverse ainsi directement dans le courant lymphatique sa toxine ; or on se souvient des rapports étroits entre tissu lymphoïde et système végétatif — et aussi des effets remarquables de cette toxine déposée dans les ganglions mésentériques.

D'autre part souvent la scarlatine et l'éruption, assez tardives, éclatent plusieurs jours seulement après l'infection de la plaie ; donc moins vite qu'après l'angine initiale dans la scarlatine banale, comme s'il fallait à la toxine le temps de remonter jusqu'à des éléments nerveux sur lesquels elle puisse agir (de même chez l'animal après des injections périphériques nous avons vu que les effets expérimentaux apparaissent souvent retardés).

La scarlatine complique aussi (mais alors souvent immédiatement) des laparotomies pour inflammations abdominales où intervient sans doute le streptocoque : pyosalpinx, appendicite, ou même des opérations aseptiques (cure de hernie, intervention sur le testicule en particulier). La toxine est produite alors tout près de la séreuse péritonéale richement innervée qui offre une vaste surface de résorption et où circule un important réseau lymphatique.

De même la scarlatine suit parfois les interventions même minimes sur le nez (au voisinage du ganglion sphéno-palatin).

Personnellement, à l'hôpital Claude Bernard nous avons observé, après redressement de la cloison, et après simple cautérisation des cornets, deux scarlatines d'ailleurs banales avec angine, énanthème bucco-pharyngé, sans complication. Il est difficile de ne voir là qu'une simple coïncidence.

La scarlatine complique aussi les amygdalectomies, les mastoïdectomies ou les pleurésies purulentes, mais plus rarement.

Elle est surtout fréquente après les brûlures cutanées. La toxine produite à la surface de la plaie, et résorbée par le derme mis à nu, imprègne alors facilement le réseau sympathique dermique, suivant un processus très analogue

à celui de la toxine déposée chez le cobaye sur la peau scarifiée. Les accidents toxiques, hémorragie et ulcérations intestinales, en particulier, qui suivent les brûlures graves reconnaissent d'ailleurs sans doute une même origine nerveuse.

La toxine scarlatineuse n'apparaît donc pathogène que si elle est produite dans des conditions telles qu'elle puisse rejoindre le système neuro-végétatif, tout comme expérimentalement la toxine streptococcique. *C'est quand elle atteint des éléments nerveux végétatifs, qu'éclate — et alors seulement — la scarlatine.*

CHAPITRE II

SYMPTOMES DE LA SCARLATINE ET SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

Il importe d'établir dans l'ensemble clinique de la scarlatine une division entre symptômes infectieux d'une part, et symptômes éruptifs et toxiques d'autre part. Cette distinction est bien, sans doute, un peu schématique ; mais on verra son intérêt surtout du point de vue doctrinal et physio-pathologique, qui nous occupe spécialement. En effet, la signification et le mécanisme pathogénique de ces deux séries de symptômes apparaissent tout différents :

— le syndrome infectieux relève, pour sa plus grande part, de l'action directe du streptocoque ;

— le syndrome toxique dépend de l'action de la toxine diffusible scarlatineuse, quelle qu'elle soit.

Si nous considérons successivement la pathogénie de ces deux syndromes, les résultats expérimentaux s'interprètent mieux et prennent toute leur valeur.

1) Syndrome infectieux.

Le syndrome infectieux n'est pas le même pour les diverses formes de la maladie et varie avec le siège du foyer initial. Localisé au rhino-pharynx dans les scarlatines banales, il groupe l'angine avec toutes ses variétés et ses complications :

adénopathies et bubons cervicaux, rhinite, sinusites, otites et mastoïdites à streptocoque.

Dans les scarlatines puerpérales, il comprend des manifestations diverses, souvent en rapport avec la porte d'entrée génitale : pertes purulentes ou ulcération vulvaire, lymphangite ou abcès du sein dans lesquels on retrouve encore le streptocoque.

Dans les scarlatines chirurgicales, le foyer infectieux se réduit parfois à une plaie ou une brûlure infectée avec lymphangite. Troizkaja Andreewa a observé alors (comme dans une de nos observations qu'on trouvera plus loin), des lésions nécrotiques de la peau et des ganglions. Quand la scarlatine suit une intervention chirurgicale (ce qui semble plus rare aujourd'hui), il arrive, comme les anciens auteurs l'avaient déjà remarqué, que la plaie opératoire se désunit, suppure, prend un mauvais aspect, et se borde d'un liseré sphacélique. De même les brûlures cutanées se rouvrent, alors qu'elles étaient à peu près cicatrisées.

Le foyer infectieux originel, peut donc présenter des aspects analogues d'inflammation et, plus rarement, de nécrose, qu'il siège au pharynx comme dans les formes habituelles, ou sur la peau comme dans ces formes chirurgicales.

A vrai dire, contrairement aux notions classiques, l'angine est fréquente au cours des scarlatines puerpérales (A. Lemierre et J. Bernard) et chirurgicales. Mais elle est volontiers discrète, et surtout plus tardive ; peut-être, le pharynx est-il infecté secondairement par le streptocoque, disséminé par les voisins de lit atteints de scarlatine banale avec angine, et si répandu dans les salles de scarlatineux.

A partir de l'angine comme de la sérosité recueillie dans la plaie cutanée, on retrouve constamment le streptocoque hémolytique, qui accompagne donc toutes les formes de scarlatine.

Le syndrome infectieux de la scarlatine lui semble dû

pour sa plus grande part, et s'explique facilement par son action locale.

Il est d'ailleurs impossible de reproduire l'angine streptococcique chez l'animal du fait de conditions anatomiques différentes. Le cobaye et le lapin n'ont pas d'appareil lymphoïde rhino-pharyngé bien développé et on ne peut, ni avec des produits retirés de la gorge des scarlatineux, ni avec des cultures de streptocoques virulents, provoquer chez eux de pharyngite aiguë.

2) Syndrome toxique et éruptif.

Ce syndrome réunit l'éruption et les signes toxiques. Il apparaît comme essentiel et caractéristique; les signes infectieux ne sont, en effet, que contingents : il est des scarlatines sans angine et presque sans fièvre; il n'en est pas sans exanthème ni énanthème, au moins fugaces et discrets.

Ce syndrome varie beaucoup moins suivant l'étiologie, que suivant la gravité de la maladie.

Il peut être caché derrière les signes infectieux et si peu marqué que le diagnostic reste hésitant : devant une angine rouge avec une langue suspecte dans l'entourage d'un scarlatineux, on se résigne souvent à attendre et guetter la desquamation pour affirmer la scarlatine.

Dans les formes habituelles, il se réduit en dehors de l'éruption, à quelques signes ébauchés, comme la polypnée et la tachycardie de la période initiale. *Cependant, même dans ces cas, on retrouve souvent une tendance hémorragique discrète, qui se traduit par des ecchymoses faciles, des épistaxis. Elle semble liée à la fragilité capillaire, que marquent de nombreux signes cliniques dont le plus classique est celui de Pastia (caractère purpurique de l'éruption aux plis de flexion articulaire).*

Le syndrome toxique prend toute sa valeur dans les scarlatines malignes, certaines d'entre elles au moins. On groupe, en

effet, sous ce nom, des faits cliniques disparates, n'ayant guère de commun que leur gravité et leur évolution souvent fatale. On peut distinguer deux formes essentielles de scarlatines graves, suivant la prédominance des signes toxiques ou infectieux, comme y insistent notre maître Lemierre et déjà Escherich en 1912.

Les unes, surtout « septiques », mettent au premier plan des manifestations infectieuses : angine intense, voire ulcéreuse ou nécrotique, coryza purulent, otite et mastoïdite, localisations infectieuses à distance par migration sanguine : pleurésie à streptocoque par exemple. Ces formes septiques se compliquent souvent, en effet, de septicémie streptococcique (leur pronostic est même d'autant plus sérieux que celle-ci est plus précoce ; beaucoup, cependant, guérissent sans thérapeutique spéciale). Actuellement en France elles représentent la plupart des scarlatines sévères (dont en particulier 20 % des scarlatines puerpérales).

D'autres scarlatines graves — en bonne nosologie elles devraient être les seules, qualifiées de malignes — *ont une allure nettement toxique.* Elles surviennent plutôt au cours de certaines épidémies et dans certains pays (les Balkans par exemple). En France, depuis plusieurs années, on n'en voit que quelques cas isolés.

Leur tableau clinique est bien spécial.

Les plus dramatiques sont les scarlatines foudroyantes, dont parle Trousseau : brutalement s'installe un syndrome toxique sévère avec diarrhée, vomissements, polypnée, prostration. La scarlatine ne peut être affirmée que par la connaissance d'un contagement antérieur, la recherche d'une éruption discrète et au début, d'un énanthème (l'angine est souvent minime). La mort survient en 24 ou 48 heures, avec une température qui atteint 41° ou même 42°.

Dans d'autres cas, domine un abattement profond (forme typhoïde de Jaccoud), ou, au contraire, une agitation extrême avec délire aigu (comme dans certaines formes de grippe), un syndrome cholériforme (forme intestinale) avec

diarrhée profuse et sanglante, vomissements incoercibles, cyanose des extrémités, éruption purpurique, mort dans le collapsus algide.

Parfois aussi, surviennent des hémorragies en nappe, interminables, pendant ou, plus rarement, après l'éruption. Dans les scarlatines hémorragiques vraies, les malades saignent de partout ; du nez, de la gorge ; on retrouve du sang dans les urines, les selles, et même les vomissements (comme chez une malade de Pankhurst qui eut deux hématémèses). La moindre piqûre entraîne un hématome. L'éruption, souvent intense, prend un aspect purpurique.

Les crises de tétanie, signalées par Escherich, relèvent peut-être d'une hémorragie des parathyroïdes (nous avons eu connaissance de phénomènes semblables dans un purpura foudroyant).

Ces formes malignes ont une allure si différente de la scarlatine habituelle, qu'on a peine à réaliser qu'il s'agit d'une même maladie. Elles comportent des signes « toxiques » multiples et variés, groupés suivant toutes les combinaisons possibles. La distinction de formes cliniques nettement tranchées apparaît ici particulièrement artificielle.

Pour résoudre le problème pathogénique de ces formes graves, des hypothèses multiples ont été proposées ; (la même discussion se retrouve d'ailleurs pour toutes les formes malignes des maladies infectieuses). On a mis en cause tour à tour diverses altérations viscérales : cérébrales, hépatiques (Roger), cardiaques, rénales, surrénales surtout (Hutinel).

L'atteinte des surrénales, si on peut, à la rigueur, lui attribuer un rôle dans la genèse du collapsus cardio-vasculaire et de l'hypotension, ne saurait cependant expliquer, par exemple, les hémorragies et l'élévation de l'urée sanguine (1).

(1) De travaux récents il semble résulter que la cortico-surrénale joue un rôle important dans la défense antitoxique de l'organisme contre les infections en général. Aussi les lésions de la corticale notées dans la scarlatine (Tixier et Troi-

En réalité, comme leur multiplicité même le laissait déjà prévoir, aucune de ces hypothèses n'apparaît vraiment satisfaisante : les lésions anatomiques, qu'elles invoquent, sont inconstantes.

L'autopsie des scarlatines malignes, en effet, ne montre souvent rien : « alors que tous les organes semblent atteints cliniquement, on les retrouve tous intacts anatomiquement » (Erscherich) : ou on note seulement une congestion viscérale diffuse et généralisée, de gros ganglions mésentériques qui surprennent et dont on ne comprend pas la signification. Ou même des altérations parenchymateuses multiples, mais non destructrices. Leur caractère essentiel est de se répéter au moins ébauchées dans la plupart des organes, toujours avec les mêmes aspects. Le viscère le plus touché varie suivant les cas, foie, reins, ou surrénales. Il n'y a donc aucune raison de donner une place prééminente à une lésion plutôt qu'à une autre. Les altérations des surrénales en particulier, ne sont ni plus fréquentes ni plus marquées que d'autres, celles du foie par exemple.

La surrénalite hémorragique a la même valeur et la même signification que les hémorragies cutanées ou viscérales, digestives en particulier, auxquelles elle s'associe souvent, comme nous le verrons.

En définitive, comme l'affirmait déjà Hutinel, « aucune lésion organique ne peut vraiment être accusée d'être la cause constante et exclusive des formes malignes de la scarlatine ».

PATHOGÉNIE DU SYNDROME TOXIQUE.

Le « syndrome malin » de la scarlatine, n'est que l'aspect clinique le plus individualisé du syndrome toxique, dont la pathogénie d'ensemble reste à préciser. Il relève, évi-

sier) pourraient peut-être indirectement diminuer la résistance du malade à l'agression toxique. Ce serait un rajeunissement de la théorie surrénale, mais *uniquement corticale, du syndrome malin.*

demment, de l'action de la toxine scarlatineuse diffusible, dérivée du streptocoque ou issue d'un virus encore inconnu, peut-être accolé à ce germe.

Mais, ne peut-on serrer de plus près le mécanisme de cet effet « toxique » si généralisé ? S'exerce-t-il sur les viscères, comme on pourrait le penser d'abord, ou, plutôt directement sur les vaisseaux, comme le suggèrent Brody et Smith, ce qui irait mieux avec l'ensemble de la maladie ? Graves invoquait déjà « un trouble de la circulation capillaire de tous les organes ».

Si en effet, nous nous tournons vers l'expérimentation, *les résultats obtenus jusqu'ici par les méthodes les plus variées, dans la réalisation, chez l'animal, du syndrome éruptif et toxique de la scarlatine, paraissent singulièrement pauvres et n'aident guère à résoudre ce problème pathogénique.*

Nous ne retiendrons pas les travaux, très controversés, qui mentionnent l'apparition d'un exanthème après injection de produits filtrés, retirés de la gorge des scarlatineux. On en trouve l'exposé et la critique dans le rapport de Teissier et Coste. D'ailleurs, l'érythème n'est qu'un élément, peu objectif chez l'animal, et peut-être pas le plus important, du syndrome toxique.

Mais, les recherches multiples pratiquées avec le filtrat streptococcique n'ont pas eu davantage de succès. Jusqu'ici, cette « toxine » s'est montrée à peu près inactive chez l'animal. A grosses doses elle est parfois pathogène pour le lapin, mais sans rien qui rappelle — même de loin — la scarlatine.

En effet, les voies d'introduction habituelles laissent la toxine trop loin des seuls éléments nerveux végétatifs sur lesquels elle puisse agir. Elle se résorbe et « se perd » avant d'arriver jusqu'à eux. Au contraire, si on la dépose à leur contact même, elle apparaît aussitôt très efficace. Bien plus, on réalise ainsi régulièrement chez l'animal un ensemble de symptômes très comparable au syndrome éruptif et toxique de la scarlatine humaine.

A vrai dire, il y manque toujours un élément essentiel : l'érythème scarlatiniforme.

Nous n'avons, en effet, jamais pu obtenir rien qui y ressemble, même chez des animaux dont le péritoine et tous les viscères étaient rouges et congestionnés. (Signalons cependant la chute des poils de la région abdominale qu'on voit souvent chez les lapins après injection périsplanchnique de toxine).

Le système nerveux vaso-moteur cutané semble avoir, chez l'animal, une position privilégiée et une résistance spéciale envers l'action de la toxine.

On pourrait invoquer la présence du pelage et la plus grande richesse chez l'homme du réseau sympathique dermique. Chez le lapin, l'apport sous-cutané de filtrat streptococcique, qui devrait atteindre au premier chef les terminaisons vaso-motrices cutanées voisines, porte son effet sur le sympathique viscéral, détermine une albuminurie, une élévation de l'urée sanguine et parfois la mort de l'animal, mais aucun exanthème — au contraire de ce qui se passe chez l'homme réceptif. On peut donc se demander si l'érythème ne serait pas lié à des conditions anatomiques spéciales ou, surtout, à une sensibilisation préalable, propres à l'espèce humaine.

En somme, l'animal se comporte comme l'homme qui a un Dick négatif (1) et qui ne réagit pas à l'injection intra-dermique ou sous-cutanée de filtrat streptococcique.

Chez le singe inférieur, après dépôt intra-dermique de toxine, nous n'avons pas vu de rougeur locale, même après

(1) Le streptocoque est un germe essentiellement humain, se propageant d'homme à homme, beaucoup plus rarement d'homme à animal. On rencontre cependant, parfois, des streptocoques hémolytiques en pathologie vétérinaire. J. Smith les a étudiés et trouvés identiques au streptocoque hémolytique humain, en particulier aussi souvent toxigènes. Gabritschewsky avait attiré autrefois l'attention sur une affection du cheval qui serait due à un streptocoque et présenterait des analogies avec la scarlatine. Klein, dès 1886, des auteurs Anglais et Allemands (Dornbluth pour l'épidémie de Rostock) ont même attribué une épidémie à l'ingestion de lait infecté par un streptocoque répandu par un vacher

plusieurs injections préparantes de protéines streptococciques. Chez le cobaye, on surprend, parfois — mais très irrégulièrement — une rougeur fugace. Chez le lapin, la région de la peau rasée et scarifiée où on dépose de la toxine rougit un peu les jours suivants. Cependant il nous a paru difficile d'obtenir, chez aucun de ces animaux, une sensibilisation nette et stable au filtrat streptococcique ; mais, peut-être, n'avons-nous pas été assez tenaces.

Dochez, en effet, en répétant chez des cobayes les injections sous-cutanées et intra-dermiques de streptocoques tués, sous-cutanées de streptocoques vivants ou de filtrat, parvient à faire virer leur réaction à la toxine de Dick intra-dermique. En leur injectant ensuite seulement de la toxine streptococcique, il dit avoir observé chez certains un érythème scarlatiniforme.

Quoi qu'il en soit, l'élément congestif est essentiel dans l'érythème de la scarlatine (la « fièvre pourpre » des anciens auteurs) : la main appliquée à plat efface passagèrement l'éruption et laisse son empreinte. La congestion intense et la dilatation du réseau capillaire se retrouvent à l'origine de l'exanthème, comme de l'énanthème.

Or, chez les cobayes, après injection de toxine *fraîche* au contact du splanchnique ou du sympathique pararénal, on voit souvent une teinte rouge sombre de la face interne de la paroi abdominale, qui rappelle l'énanthème de la scarlatine. Si on pouvait de même toucher électivement les nerfs vaso-moteurs de la muqueuse bucco-pharyngée, sans doute, déterminerait-on aussi une rougeur de cette muqueuse.

L'origine nerveuse de la vaso-dilatation muqueuse et même cutanée, apparaît donc vraisemblable. Il n'est pas jusqu'à la chaleur mordicante, la sensation de prurit vague, d'onglée, de fourmillement au bout des doigts, qu'accusent

atteint de scarlatine ou venant de lésions infectées du pis des bêtes. Cette contamination par le lait nous paraît assez surprenante, bien qu'elle n'ait rien d'impossible.

souvent les scarlatineux au moment de l'éruption, qui ne fassent penser à une participation sympathique.

Mais, surtout, en déposant de toxine streptococcique au contact du système neuro-végétatif, on reproduit chez l'animal un ensemble clinique qui rappelle beaucoup (autant qu'on puisse établir une correspondance de l'animal à l'homme) les principaux aspects du syndrome toxique : tout d'abord le choc initial passager avec abattement, frissons, polypnée, (et souvent, chez l'homme, vomissements) l'albuminurie, l'élévation de l'urée sanguine ; la fragilité capillaire et les hémorragies multiples.

Chez le cobaye on fait varier, en quelque sorte à volonté, l'intensité du syndrome toxique, avec la dose de filtrat injectée près du splanchnique et on provoque ainsi *de vrais syndromes malins expérimentaux*. A une dose massive (1/500 de centimètre cube de toxine fraîche par exemple) correspond une forme foudroyante qui abat l'animal en quelques heures, dans un état de choc intense ; à une dose moins forte, une forme typhoïde avec prostration, frissons répétés, collapsus cardio-vasculaire (lié sans doute à l'énorme congestion des viscères abdominaux qui retient toute la masse sanguine et qu'on observe expérimentalement) (1), syncope terminale, ou même une forme intestinale avec diarrhée, et à l'autopsie, contenu intestinal séro-sanglant.

De même, on retrouve chez l'animal les hémorragies multiples. Mais alors, (après injection périssplanchnique) elles atteignent surtout la paroi, les viscères abdominaux, en particulier le rein (hématurie) et les glandes surrénales, dont on sait les relations étroites avec le système neuro-végétatif. *L'hématome des surrénales apparaît donc beaucoup plus comme un témoin ou un effet, que comme la cause même du « syndrome malin ».*

Les différentes formes de scarlatine maligne toxique ne

(1) Comme chez le cobaye 36/21 page 69.

sont que des variantes d'un même ensemble pathologique lié à une atteinte profonde des divers territoires du système nerveux végétatif. Si la toxine scarlatineuse frappe surtout les centres végétatifs supérieurs encéphaliques, elle détermine une forme typhoïde à laquelle s'associent souvent des troubles psychiques et même des signes neurologiques en foyer (paralysies oculaires, ptosis). Le neurotropisme de l'infection scarlatineuse s'étend alors aux centre nerveux volontaires.

Dans les scarlatines habituelles, le système neuro-végétatif abdominal est à peu près épargné. Au contraire, dans les formes malignes, il est touché avec prédilection. Rien d'étonnant donc à ce que l'expérimentation, qui concentre précisément sur lui l'effet de la toxine, reproduise des aspects voisins.

Tous ces symptômes : hémorragies multiples, diarrhée, collapsus cardio-vasculaire, élévation de l'urée sanguine, qui surprennent au premier abord par leur diversité, ne font que traduire cliniquement la souffrance des divers territoires du système nerveux végétatif, abdominal et vaso-moteur en particulier.

Ces idées ne sont d'ailleurs pas nouvelles. TROUSSEAU disait déjà (Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu) :

« Ces phénomènes qui nous ont frappés le plus dans
« la scarlatine, qui nous ont effrayés le plus, sont les acci-
« dents nerveux... Indépendamment des désordres inhérents
« aux troubles de l'innervation cérébrale et rachidienne, il en
« est d'autres qui se rattachent aux *perturbations éprouvées*
« *par le système ganglionnaire* et que je dois indiquer... peut-
« être la dyspnée considérable... Il n'y a certainement pas
« de maladie qui soit accompagnée d'une élévation générale
« de la température aussi grande que la scarlatine. Cette
« élévation de température ne peut s'expliquer que par un
« trouble considérable de l'innervation ganglionnaire, trouble
« qui se manifeste encore du côté d'autres fonctions qui

« sont sous la dépendance du grand sympathique : ainsi les
« vomissements bilieux incessants du début, qui sont de si
« mauvais augure, les diarrhées abondantes incoercibles
« que nous avons souvent observées ».

Bien plus, Trousseau avait déjà montré que cette conception s'accordait avec les expériences de Claude BERNARD : « Le savant professeur du collège de France a fait
« voir qu'en détruisant les ganglions thoraciques et ceux
« du plexus solaire, on reproduisait des effets de vasculari-
« sation... donnant lieu à des inflammations violentes ».

Nous ne faisons donc que reprendre et appuyer de faits expérimentaux une théorie pathogénique fort ancienne, qui vaudrait, d'ailleurs, aussi bien pour les syndromes malins des toxi-infections les plus diverses, diphtérie par exemple (thèse de Marcelle Ladet).

Une discussion pathogénique analogue et toujours ouverte se renouvelle pour la mort subite chez les scarlatineux, sur laquelle les classiques, depuis Borsieri jusqu'à Trousseau, ont insisté. Elle survient généralement au cours d'un bain ou d'une piqûre, et semble plus rare aujourd'hui.

L'expérimentation sur le système nerveux autonome montre des faits analogues : souvent les cobayes ayant reçu de la toxine au contact du splanchnique, après une période de choc avec albuminurie, polypnée et frissons, paraissent se rétablir, mais continuent à maigrir. Puis, vers le 4^e ou 5^e jour, parfois plus tardivement, ils meurent d'une manière inattendue dans les mains de l'observateur qui vient de les saisir (1).

Il est intéressant de rapprocher ces faits de ceux observés expérimentalement par Villaret et ses collaborateurs : les

(1) Il en est souvent de même chez les cobayes infectés avec le spirochète d'Inada et Ido chez lesquels on retrouve aussi des hémorragies viscérales. Aussi peut-on se demander si dans la spirochétose ictéro-hémorragique expérimentale et peut-être même humaine, l'atteinte du système neuro-végétatif abdominal ne joue pas un rôle.

grosses embolies pulmonaires (perles d'émail) foudroient l'animal moins souvent que les embolies minuscules (suspension de poudre de pierre ponce), mais nombreuses. La mort subite semble être « le résultat d'un réflexe déterminé par les particules embolisantes sur les terminaisons nerveuses des artères pulmonaires ».

La mort subite au cours de la scarlatine et des toxoinfections, (et aussi peut-être dans d'autres cas comme, par exemple, au cours d'un bain froid) ou la mort subite des animaux dont on a touché le système nerveux autonome, relèvent, sans doute, d'un même mécanisme nerveux, probablement réflexe d'origine végétative, qu'il nous est impossible de préciser davantage actuellement.

CHAPITRE III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE VISCÉRALE DE LA SCARLATINE ET SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

Le mécanisme physio-pathologique des lésions viscérales de la scarlatine s'éclaire quand on les compare aux lésions déterminées expérimentalement par la toxine streptococcique déposée au contact du système nerveux autonome.

Nous retiendrons surtout les altérations précoces de la scarlatine. Dans les cas tardifs, la mort est souvent due à des complications diverses et des infections surajoutées, et les lésions n'apparaissent plus toujours spécifiques. Bien des documents anciens, de plus, sont peu utilisables, car ils concernent des cas mixtes, en particulier scarlatine et diphtérie, heureusement devenus rares aujourd'hui.

Les premiers résultats complets d'autopsie de scarlatineux furent donnés par Biermer en 1860, Wagner en 1867, qui décrivirent les infiltrats lymphocytaires interstitiels du foie et des reins. Klein en 1877, Friedlaender (1883) complètent les descriptions anatomiques précédentes des néphrites scarlatineuses. Crook (1885) rapporte trente cas mortels ; Léon Tixier et Jean Troisier (1912) précisent les altérations des surrénales et du pancréas chez les scarlatineux.



Autopsie d'un cobaye après injection de toxine streptococcique (1/12000 de centimètre cube) dans le nerf splanchnique. Noter les infarctissements de la paroi stomacale et la coloration rosée de la séreuse.



Intestin grêle à l'autopsie d'une scarlatine (Br..., obs. 1). Remarquer la coloration rouge du mésentère et la tuméfaction des ganglions mésentériques.

Brody et Smith, tout dernièrement (mai 1936) dans un travail très documenté, rassemblent les résultats de 59 autopsies presque toutes avec examen histologique complet des viscères.

Personnellement, nous avons pu recueillir les onze observations suivantes, pour la plupart à la clinique des Maladies Infectieuses (Hôpital Claude Bernard) :

OBSERVATION I. — *Scarlatine avec otite, mastoïdite et septicémie streptococcique. Gros ganglions mésentériques. Ecchymoses intestinales.*

Br... 4 ans, amené à l'hôpital Claude-Bernard le 18 octobre 1935 pour de la fièvre et une angine, ayant débuté la veille brutalement avec des frissons.

A l'entrée le 18 octobre, température 39° enfant abattu. Pouls 140; éruption scarlatineuse typique étendue et légèrement hémorragique. Deux épistaxis.

Angine rouge intense avec enduit blanc sur l'amygdale gauche (prélèvement : pas de bacille diphtérique).

Les jours suivants, la température persiste aussi élevée, entre 39° et 40°. Otite droite et paracenthèse. Urée sanguine 0 gr. 44. Agitation nocturne persistante. *Hémoculture : streptocoque hémolytique.*

Le 24 octobre. Diarrhée. Rhinite purulente. Otite gauche. Enfant très prostré. Très légère raideur de la nuque. Ponction lombaire : liquide C. R. normal. On décide d'intervenir sur les mastoïdes, malgré l'absence de signes locaux. On trouve du pus à streptocoque d'un côté, mais l'enfant meurt au cours de l'intervention (au 7^e jour).

Autopsie.

Les viscères intestinaux et le péritoine sont rosés. De volumineux ganglions de teinte lilas parsèment tout le mésentère et le grand épiploon. La taille de certains atteint celle d'une cerise. On les retrouve tout le long de l'intestin, jusqu'à l'ampoule rectale (voir photos en couleur et en noir ci-contre). A l'examen bactériologique et l'ensemencement d'un ganglion : nombreux germes, mais pas de streptocoque.

Ecchymoses par places sur le gros intestin. Viscères par ailleurs normaux (en particulier les surrénales). Reins rouges violacés. Rate un peu volumineuse. Un gros ganglion inguinal profond.

Examen histologique.

Reins : Congestion glomérulaire. Hémorragies de la zone corticale. Desquamation des tubes.

Ganglion Mésentérique.

1^o Image typique de réticulo-endothéliose ganglionnaire. Dilatation des sinus.



Fig. 12. — Tuméfaction des ganglions mésentériques tout le long du gros intestin et congestion vasculaire chez un enfant mort de scarlatine (B... obs. 1)

2^o Conservation générale de l'architecture ganglionnaire. Congestion intense des sinus. Tuméfaction et desquamation de l'endothélium. (voir dessin page 139).

Surrénale. Pas de lésion apparente.

Foie. Infiltration inflammatoire des espaces portes à mononucléaires surtout. Turgescence des cellules de Küpfer.

Intestin. Congestion intense de la sous-muqueuse et du chorion. Raptus hémorragiques dans le chorion et la muqueuse.

OBSERVATION 2. — *Scarlatine puerpérale. Apoplexies pulmonaire, splénique et pancréatique. Gros ganglions mésentériques.*

Tai..., Georgette 25 ans : température en plateau à 40°. Hémoculture négative. Mort au 5^e jour.

Autopsie.

Poumons. Volumineux infarctus hémorragique des deux bases pulmonaires.

Cœur. Infiltration hémorragique du pourtour des orifices mitral et aortique. Pas d'endocardite.

Foie. 1360 grammes; mou et pâle. La surface est semée de petites taches ecchymotiques. Piqueté purpurique sur la muqueuse.

Rate. Petites hémorragies à la surface.

Reins. Droit, 155 gr. ; gauche, 135 gr., macroscopiquement normaux.

Pancréas. Hématome diffus de toute la glande.

Utérus. Sensiblement normal.

Encéphale. Normal.

Intestin. Très vascularisé et congestionné.

Péritoine. Tuméfaction des ganglions mésentériques. Piqueté hémorragique sur le grand épiploon.

Examen histologique.

Rate. Hémorragies considérables. Intégrité des corpuscules de Malpighi. Foyers d'apoplexie intra-spléniques disséminés.

Ganglion mésentérique. Lésion congestive intense.

OBSERVATION 3 (due à l'obligeance du Docteur Milhit et de notre collègue, M^{me} Siguier).

Syndrome toxi-infectieux grave après plaie de la main et adénite de l'aisselle, avec éruption scarlatiniforme. (Scarlatine chirurgicale?)

Gros ganglions mésentériques hémorragiques.

P..., Jacqueline, 5 ans.

Père et mère bien portants. L'enfant se portait toujours bien et allait régulièrement à l'école. Début de la maladie, le 18 novembre. Brusquement, élévation thermique, frissons, vomissements, douleurs généralisées. L'enfant aurait été mordue à la main droite par un chat : petite plaie peu importante, vite cicatrisée à laquelle les parents n'attachèrent aucune importance.

Le 19 novembre, apparition d'un ganglion dur et douloureux.

Le 20 novembre, éruption scarlatiniforme.

Le 21 novembre, entrée à l'hôpital Héroid. On ne constate plus qu'une petite cicatrice rouge à l'endroit de la morsure. Eruption scarlatiniforme. Température 40°. Pouls rapide mais bien frappé. Tension artérielle 11-6 1/2. A 22 heures, collapsus brutal, accélération du pouls.

Le 22 novembre. A 4 heures du matin, nouveau collapsus: Tension artérielle 7 1/2-3.

Dans la matinée, température 40°8, éruption plus intense, étendue au dos. Signe de Pastia discret. Gorge un peu rouge. Langue blanche non dépouillée. Enfant prostrée. Respiration rapide, nez pincé. Extrémités froides et cyanosées. Tension artérielle 8 1/2-5. Grosse masse axillaire droite qu'on ponctionne sans résultat. Dans les urines pas d'albumine. Diarrhée profuse et incoercible.

Hémoculture (sur bouillon ordinaire) négative. Mort dans la soirée.

Autopsie.

Thorax. Pas de pleurésie. Œdème pulmonaire généralisé. Cœur et péricarde normaux.

Abdomen : pas d'épanchement péritonéal, rate pourrie. *Foie* : pâle 110 grammes. *Reins* : d'apparence normaux, 65 grammes chaque. *Surrénales* : gauche tuméfiée et hémorragique ; droite d'apparence normale.

Tube digestif. *Estomac* : petit placard purpurique sur la face antérieure ; pas d'ecchymose intestinale (sur toute la longueur de l'intestin).

Enormes ganglions mésentériques, dans tout le mésentère, surtout le long de la racine, les plus gros presque comme une amande. Quelques ganglions beaucoup moins gros (petit pois environ) dans l'épiploon.

Le péritoine et le mésentère sont à peine rosés.

Système ganglionnaire. On dissèque les ganglions inguinaux des deux côtés et on découvre de petits groupes ganglionnaires : 3 ou 4 ganglions de la grosseur d'un pois. Dans le creux axillaire droit, on tombe sur une masse formée de paquets ganglionnaires et du muscle pectoral accolés, d'où s'écoule une sérosité purulente.

Creux axillaire gauche, gros ganglions de même.

Examen histologique.

Surrénale. Dilatation considérable des capillaires inter-cellulaires de la corticale. *Foie*. Subnormal.

Reins. Lésion de glomérulite diapédétique aiguë et thrombosante (voir dessin page 136).

Estomac. Lésion congestive du chorion. Erosion superficielle hémorragique de la muqueuse, (mais autolyse prononcée).

Ganglion axillaire droit. Nécrose énorme comparable à une nécrose de plaque de Peyer. Amas microbiens considérables.

Ganglion axillaire gauche. Lésion congestive. Ganglion inguinal: adénite subaiguë banale.

OBSERVATION 4 (due à l'obligeance du Docteur R. Marquézy, et de notre amie Marcelle Ladet).

Scarlatine maligne chez un nourrisson de 11 mois. Gros ganglions mésentériques. Hémorragies digestives et cerveau très congestionné.

C..., André, 11 mois.

Enfant pesant 7 kgs 600 et amené à Claude Bernard le 13 mai 1935, comme porteur de bacilles diphtériques, avec sa mère hospitalisée pour une scarlatine grave. L'enfant est séparé de sa mère à son entrée.

Antécédents : Rougeole à 8 mois avec otite double. Bronchopneumonie à 9 mois. Porteur de germes diphtériques ; a reçu une quantité inconnue de sérum antidiphtérique.

A l'entrée le 13. Enfant nettement hypotrophique, mais état général satisfaisant. Température 37°2. Examen totalement négatif.

Le 14. Cuti-réaction négative. Ensemencement négatif du nez et de la gorge. Température 38°, quelques râles fins à la base droite.

Le 15. Dans la soirée, ascension thermique brutale à 39°. Agitation. Eruption scarlatiniforme discrète derrière les oreilles, aux plis inguinaux, à l'hypochondre et aux flancs. Gorge rouge avec légère adénopathie cervicale gauche.

Le 16. Ensemencement du nez positif, négatif de la gorge, la température tombe à 38°4, et à 39°9, le soir. L'éruption avec son piqueté persiste et s'étend dans le dos, en avant à la partie supérieure de l'abdomen et du thorax, au cou, où elle prédomine. Otorrhée bilatérale.

Le 17. Température monte à 39° et 39°3. Réaction de Schick négative. Vaccination jennérienne.

Le 21. Température 39° et 39°9. Paracanthèse bilatérale ; la desquamation commence aux mains et sur la partie antérieure du thorax.

Le 22. A 7 heures du matin, crise de pâleur subite. Température monte à 41°6. Enfant abattu, prostré, teint terreux, lèvres cyano-

tiques, respiration rapide et superficielle, pouls 140, pas d'émission d'urine, température à 42° le soir et l'enfant meurt.

Autopsie.

Viscères thoraciques normaux.

Abdomen. Adénopathie mésentérique très importante : gros ganglions liliacés prédominant dans le territoire de la mésentérique inférieure.

Estomac. Suffusions hémorragiques (cardia et pylore).

Intestin. Nappes hémorragiques prédominant à l'angle iléo-cæcal. Plaques de Peyer turgescents et rouges.

Reins. Macroscopiquement normaux. *Rate.* 45 grammes. *Foie.* 280 grammes, apparemment normal, mais grasseux.

Encéphale de teinte hortensia — avec énorme circulation corticale — plexus choroïdes très congestionnés. A la coupe : substance grise de couleur hortensia et piqueté purpurique intense.

Hémorragie nette et importante à la partie supérieure du noyau lenticulaire dans le cerveau droit.

Examen histologique.

1) *Rate* : stase. Prolifération réticulaire et endothéliale.

2) *Ganglion mésentérique.* Congestion intense des vaisseaux de la région médullaire du ganglion. Tuméfaction et métamorphose macrophagique de l'endothélium des sinus marginal et médullaire.

Autre ganglion : réticulo-endothéliose nette.

Rein. Légère congestion glomérulaire.

Gros intestin. Phénomènes congestifs intenses prenant muqueuse, sous-muqueuse et chorio, dans lequel on voit de nombreux follicules lymphoïdes dont les vaisseaux participent aux phénomènes congestifs diffus.

Foie. Pas de grosse lésion.

OBSERVATION 5. Scarlatine puerpérale. Reprise thermique brutale au 10^e jour et mort. Hémorragie sous-muqueuse de l'estomac.

B..., 24 ans.

Accouchement normal le 13 mars, (1^{re} gestation). 3 jours après, élévation thermique à 40° et éruption scarlatiniforme. Les jours suivants, chute thermique en lysis jusque vers 37°6. Puis le 27 mars, reprise thermique brutale à 40° avec douleurs articulaires. Urée sanguine 0,63.

A l'entrée, agitation et délire avec hallucinations visuelles. Pouls 154. Respiration 38 à la minute. Tension artérielle 137. Ventre

métécrisé. Desquamation à la racine des cuisses. Langue rouge, sèche et trémulante. Transfusion 100 centimètres cubes. *Hémocultures aérobie et anaérobie négatives.*

Mort le 2 avril avec une température à 41°7.

Autopsie.

Poumons et cœur normaux.

Foie : 1850 grammes, congestif. *Reins* : pâles, 170 grammes. *Utérus* : cavité élargie. Muqueuse rougeâtre peu épaisse adhérente aux parois de la cavité.

Estomac : piqueté hémorragique étendu de la muqueuse à l'ouverture de l'organe.

Examen histologique de l'estomac : Vaste nappe hémorragique diffuse de la sous-muqueuse. Chorion congestionné avec foyers hémorragiques disséminés (voir dessin page 141).

OBSERVATION 6. *Scarlatine chirurgicale maligne après hystérectomie totale pour fibrome.*

L..., 45 ans.

Hystérectomie totale pour fibrome le 21 janvier 1936. Le lendemain, ascension thermique à 39°4. La température se maintient au-dessus de 40°. Le 23 janvier, violent mal de gorge, éruption scarlatiniforme généralisée et énanthème caractéristiques.

A l'entrée à Claude Bernard le 23 janvier, malade très choquée. *Polypnée* 52 respirations à la minute. Cyanose et refroidissement des mains. Soif intense, 100 centimètres d'urines (urobiliniques et albumineuses) depuis la veille.

Urée sanguine 1,30. Tension artérielle 8,5. Hémoculture négative. Numération globulaire : Hématies : 4.100.000. Leucocytes : 20.000. Polynucléaires neutrophiles : 93. Polynucléaires éosinophiles : 1. Grands monos : 3. Lymphocytes : 3. Mort le lendemain.

Autopsie.

Thorax : plèvres normales, poumons congestionnés, sans lésion apparente. *Cœur* : un peu de liquide séreux dans le péricarde. Pas de lésion endocardique. *Aorte* : normale.

Abdomen : Paroi abdominale adipeuse et épaisse. Petit hématome de la paroi non suppuré. Petit bassin libre sans fausse membrane ni pus.

Intestin. Méésentère très gras contenant quelques ganglions peu volumineux, de la grosseur d'un haricot pour le plus gros. *Les der-*

nières anses grêles et l'iléon sont nettement rosés. L'intestin ouvert sur toute sa longueur ne montre aucune lésion apparente ; pas de tuméfaction des plaques de Peyer en particulier.

Estomac. Extérieurement normal. Une fois ouvert apparaît un piqueté hémorragique de la muqueuse surtout marqué dans la partie supérieure où il vient entourer l'orifice du cardia, se dégradant vers la partie inférieure, fait de points hémorragiques de grosseur inégale et de forme variable, quelques-uns allongés. *Œsophage* : normal.

Reins : pyramides bien visibles. *Surrénales*, rate sans particularité. *Foie* : infectieux.

Examen histologique.

Poumons : congestion et apoplexie.

Intestin : congestion intense des vaisseaux de la sous-muqueuse et du chorion.

Foie : congestion diffuse.

Reins : sur les deux reins glomérulo-néphrite de type endocapillaire.

Surrénale : autolysée, paraît normale.

A ces dix observations, nous pouvons ajouter quatre autres qui ne comprennent malheureusement aucun examen histologique. Dans un cas (obs. 7), à l'autopsie on ne constatait aucune lésion apparente, dans un autre (obs. 8) seulement, des ganglions mésentériques gros et hémorragiques ; dans les trois autres des hémorragies viscérales diverses :

— Taches hémorragiques en bouquets périvasculaires sur le péricarde viscéral et l'endocarde (obs. 9).

— Hémorragies péricardiques et péritonéales (cul-de-sac de Douglas) dans un autre cas (obs. 10).

— Piqueté hémorragique de toute la substance blanche du cerveau dans le dernier cas (obs. 11).

Ces onze autopsies montrent d'abord la fréquence de deux lésions anatomiques, qui n'ont peut-être pas retenu suffisamment l'attention parce qu'on n'en voyait pas la signification physio-pathologique : l'atteinte du tissu lymphoïde et les hémorragies viscérales, digestives en particulier.

1) L'ATTEINTE DU TISSU LYMPHOÏDE

Déjà Wagner, en 1867, signale une tuméfaction considérable des ganglions mésentériques (doublés de volume) et des follicules lymphatiques du gros intestin. Smirnowa Zankowa, à l'autopsie de treize scarlatines, est frappée par l'*hypertrophie presque constante de la rate, des ganglions mésentériques, et des plaques de Peyer*.

Personnellement, sur onze cas, une fois (observation 4) les plaques de Peyer étaient tuméfiées et saillantes, six fois, les ganglions mésentériques gros et souvent hémorragiques. On ne rencontre d'ailleurs pas cette hypertrophie lymphatique qu'à l'autopsie des formes mortelles. Elle existe aussi au cours des formes régulières, comme nous avons pu le constater opératoirement :

P..., Raymond, 15 ans, apprenti, entre à Claude Bernard au 2^e jour d'une scarlatine régulière et typique.

Au 10^e jour, douleur dans la fosse iliaque droite, sans vomissement ni élévation thermique. La douleur persiste aussi intense le lendemain avec une légère contracture, et on intervient craignant une appendicite. A l'ouverture du ventre, issue d'un gros paquet épiploïque rougeâtre. Un peu de sérosité dans le péritoine qui, à l'examen, ne montre ni leucocytes, ni microbes. Cæcum et appendice sains, mais *ganglions mésentériques tout le long de la terminaison de l'iléon* gros, durs et violacés, Mésentère un peu œdématié et congestionné.

Guérison ultérieure après suppuration de la paroi.

Cette hypertrophie s'étend à *tout le tissu réticulo-endothélial : tuméfaction des ganglions accolés au pancréas* dans un cas de Tixier et Troisier, hypertrophie du *tissu lymphoïde de l'estomac* (normalement développé chez le jeune enfant) « qui repousse la muqueuse en dehors », avec nécrose même de quelques nodules dans un cas de Crook (enfant mort en 26 heures de scarlatine maligne).

Dans notre observation 4, nous avons remarqué aussi à la coupe de l'intestin de nombreux follicules lymphoïdes dont les vaisseaux participaient au processus congestif diffus — et aussi une prolifération réticulaire et endothéliale splénique.

Brody et Smith trouvent toujours une assez grosse rate avec une hyperplasie réticulaire. Les follicules spléniques ont souvent un centre hyperplasié ou nécrotique. Pour Gouget, même les ganglions médiastinaux seraient souvent gros. Les *cellules de Kupfer*, autre élément du tissu réticulo endothélial, dans notre observation n° 1, sont turgescents.

L'hypertrophie du tissu réticulo-endothélial apparaît d'autant plus qu'il s'agit d'enfants plus jeunes et de formes toxiques. Nos trois cas, où les ganglions, mésentériques en particulier, frappaient par leur volume, étaient ceux d'enfants de 11 mois, 4 ans et 5 ans.

Voici, encore, *une observation remarquable d'Escherich (1912) de scarlatine foudroyante chez un enfant de 5 ans où s'associent des lésions considérables du tissu lymphoïde et des hémorragies viscérales comme dans nos cas personnels 1 et 4 et comme chez l'animal (cobayes 43 /40, et lapin 44 par exemple page 71 et 87).*

Garçon de 5 ans. Enanthème très discret. cyanose, vomissements, mort en 56 heures. La sœur de ce petit malade était morte huit jours auparavant de scarlatine.

Autopsie.

Cerveau congestionné. Noyaux gris centraux et substance grise, gris rosé, semés de petits points hémorragiques ainsi que la substance blanche.

Poumons : rouge sombre. Foyers apoplectiques rouges et noirâtres.

Intestin grêle rosé. *Ganglions rétropéritonéaux* nettement tuméfiés.

Enormes ganglions mésentériques : certains atteignent la taille d'un marron et un diamètre de 4 centimètres, encadrent les vaisseaux. Le tissu ganglionnaire est ferme, élastique, la corticale molle, le centre rougeâtre, un peu nécrotique.

Les ganglions lymphatiques de la petite courbure gastrique, du hile du foie, du pancréas, du duodénum, sont nettement gros et rosés.

Plaques de Peyer tuméfiées à limites nettes, avec une surface inégale, crevassée, presque comme une écorce d'arbre (« baumrindenartig »), due à une tuméfaction irrégulière des follicules lymphatiques. La grosseur des follicules lymphatiques intestinaux isolés, varie de celle d'un grain de mil à un grain de chanvre ; ils sont saillants, groupés par places.

L'estomac est rempli d'un liquide aqueux ; *la muqueuse le long de la grande courbure est rouge*, surtout à l'endroit des plis, *congestionnée et ecchymotique*. Dans le bas fond, un semis de taches rouges transparaît sous une couche superficielle un peu trouble.

Muqueuse pharyngée rouge sombre. Les follicules linguaux blanchâtres et nettement proéminents. Les amygdales grosses comme des noisettes, saillantes, avec des cryptes, mais sans enduit.

Escherich relate un autre cas analogue où, précise-t-il, les ganglions lymphatiques de tout l'organisme étaient tuméfiés, la bile et le sang stériles à l'ensemencement.

2) LES HÉMORRAGIES VISCÉRALES.

Les hémorragies viscérales s'associent souvent, comme dans ce cas d'Escherich, à l'atteinte du tissu lymphoïde.

Elles s'observent surtout dans les scarlatines hémorragiques, avec éruption purpurique, dont elles sont en somme l'équivalent viscéral ; et semblent plus fréquentes que ne l'indiquent les descriptions classiques.

Nous retrouvons *des hémorragies digestives dans cinq cas sur neuf* (observations 1, 3, 4, 5, 6) : *une fois sur l'intestin seulement* (observation 1), *trois fois sur l'estomac* (observations 4, 5, 6), *une fois sur l'estomac et l'intestin* (observation 3).

L'estomac, est normal extérieurement, un peu congestionné seulement. Mais une fois ouvert, la muqueuse apparaîtrait semée de points hémorragiques, presque purpuriques, réunis par places en taches plus grosses et marquant de leur teinte rouge sombre la muqueuse terne et violacée.

Tamara-Stein, sur 902 autopsies de scarlatine rencontre quatorze fois seulement des altérations nettes de l'estomac. Presque toujours il s'agit de gastrite diffuse nécrotique ou fibrino-nécrotique, due à une atteinte directe de l'estomac par le streptocoque, descendu du pharynx, avec lymphangite et phlébite pariétale et souvent œsophagite.

Dans nos cas personnels l'œsophage nous a paru normal et les hémorragies gastriques nous semblent du même ordre que les suffusions sanguines intestinales des cas nos 1-4 : ecchymoses violacées, nappes hémorragiques prédominant à l'angle iléo-caecal.

Même quand il n'y a pas d'hémorragie apparente, toute la masse intestinale et le péritoine sont fréquemment rouges et congestionnés.

On retrouve souvent des lésions hémorragiques, en dehors du tube digestif, sur d'autres organes :

le péritoine : (ecchymoses dans nos cas 2 et 8) ;

le poumon : (infarctissement hémorragique de l'observation 6) ;

le cœur : (fréquemment, obs. 2-8-9 ; aussi dans un cas de Wagner) ;

l'encéphale : (observations 4 et 10. Gouget relève de même, dans un de ses cas, une « hypérémie cérébrale manifeste ») ;

le pancréas : (hématome de tout l'organe dans notre observation 2. Tixier et Troisier, dans leur étude sur la surrénalite et la pancréatite scarlatineuses, constatent souvent une grosse congestion du tissu interstiell) ;

la rate : (hémorragies considérables avec intégrité des corpuscules de Malpighi dans notre cas 4 ; de même hémorragie importante avec nécrose du parenchyme dans l'observation II de Tixier et Troisier) ;

les surrénales enfin. Les hémorragies y sont moins fréquentes qu'on ne l'a dit. Nous n'en retrouvons dans nos onze observations qu'un cas net (observation n° 3) (de même Brody et Smith trois fois sur 44 cas) avec une dilatation

considérable des capillaires intercellulaires de la corticale. Tixier et Troisier ont vu, plusieurs fois, un gros hématome qui transformait la glande en un lac sanguin, et une fois, même, s'était rompu dans le tissu cellulaire périrénal.

INFILTRATION CELLULAIRE DU TISSU INTERSTITIEL

En dehors des hémorragies, de la congestion viscérale, de la tuméfaction du tissu réticulo-endothélial, on retrouve dans la scarlatine *un infiltrat, parfois considérable, de cellules jeunes dans le tissu interstitiel de divers viscères, le foie surtout*, décrit d'abord par Wagner puis en France par Roger et Garnier, R. Bénard.

Brody et Smith observent dans 43 cas sur 44, un infiltrat cellulaire important de l'espace porte. La lésion initiale paraît être une périphlébite ou une endophlébite de la veinule qui s'observe surtout dans les cas subaigus. Quand l'infiltration est massive, comme souvent à l'autopsie des scarlatines mortes au cours de la première semaine, les détails n'apparaissent plus aussi nettement. Parfois, les cellules se groupent en îlots d'aspect nodulaire, vrais « lymphomes » de Wagner (comme dans notre premier cas). Crook note plusieurs fois même des foyers nécrotiques arrondis au voisinage de la zone porte ; à leur périphérie, les capillaires sont élargis avec une paroi épaissie.

Mais, cette infiltration interstitielle n'est pas spéciale au foie et se répète dans beaucoup d'organes :

— *pancréas*, (Tixier et Troisier : infiltration leucocytaire, faite de polynucléaires picnotiques, de mononucléaires et même de plasmocytes) ;

— *rein*, comme nous le verrons ;

— *glandes salivaires même* ;

— *cœur, hypophyse*.

Smirnowa-Zankova constate aussi cette infiltration diffuse, dans laquelle prédominent parfois les myélocytes et

les « Mastzellen ». Dans un de ses cas, tous les vaisseaux du cœur étaient ainsi « bourrés » de cellules du type myéloïde.

LÉSIONS RÉNALES

Des discussions multiples se sont élevées pour savoir si ces lésions étaient le plus souvent interstitielles ou glomérulaires. En réalité, il semble qu'on puisse voir les deux types prédominer suivant la date de la mort.

I) *Néphrite interstitielle.*

Comme l'hépatite interstitielle, qui l'accompagne souvent, la néphrite interstitielle se voit surtout dans les formes aiguës, souvent même sans aucune manifestations rénale apparente.

Elle se rencontre aussi dans les anuries scarlatineuses ; on peut se demander, devant l'absence de lésions vraiment parenchymateuses, s'il ne faut pas faire intervenir alors dans le mécanisme de cette anurie, un facteur neuro-vasculaire (Roussy). D'ailleurs, au moins d'après les cas que nous avons vus à l'hôpital Claude-Bernard, les anuries scarlatineuses cèdent souvent, assez vite, sans thérapeutique spéciale. Elles ne correspondent pas toujours à des néphrites interstitielles, mais aussi, quelquefois, à des néphrites épithéliales aiguës, des glomérulo-néphrites ou des infarctus rénaux, comme dans le cas classique de Juhel-Rénay.

Brody et Smith observent une néphrite interstitielle 32 fois sur 44 cas. Pour eux l'altération initiale serait encore une endo ou une périphlébite des veines longitudinales qui sont à la limite de la corticale et de la médullaire, déjà décrite par Councilmann (1898). L'infiltrat cellulaire paraît nettement avoir son point de départ dans ces foyers de périphlébite et « s'évader » des amas cellulaires groupés dans l'adventice de ces veines. Il est, tantôt minime, marqué surtout dans les espaces sous-capsulaires, périglomérulaires et

péri-vasculaires, (aspect qui rappelle assez celui du rein myéloïde) tantôt, au contraire, plus dense ; c'est alors la vraie « néphrite lymphomateuse ». Il est fait de cellules diverses : lymphocytes, plasmocytes, éléments myéloïdes même, et entoure les glomérules qui restent presque tous indemnes. Les tubes, par contre, sont souvent atteints de lésions dégénératives avec état granuleux des épithéliums.

En réalité, comme le pense Munk, cette néphrite interstitielle n'est sans doute que la manifestation locale d'une infiltration généralisée qui se retrouve dans le tissu interstitiel de presque tous les organes, et qui n'est du reste pas spéciale à la scarlatine. Brody et Smith l'ont rencontrée dans d'autres maladies infectieuses, telles la rougeole ou la diphtérie, mais toujours moins accusée et seulement en cas d'infection streptococcique associée. Munk cite un cas de variole hémorragique avec une néphrite lymphomateuse typique. Kahlstorf a observé une infiltration cellulaire des espaces portes à l'autopsie de 36 % des maladies infectieuses en général, et chez beaucoup de sujets âgés, souffrant depuis longtemps d'affections digestives diverses (ce qui ne doit pas être le cas habituel des scarlatineux, individus généralement jeunes).

II) *Néphrite glomérulaire.*

La glomérulo-néphrite plus spéciale à la scarlatine, plus tardive, correspond en général à la néphrite classique du syndrome secondaire, hématurique en particulier. Elle paraît plus rare, au moins actuellement, que la néphrite interstitielle. Brody et Smith sur 44 cas, n'ont vu qu'une glomérulite caractérisée, (au 28^e jour), et huit fois des modifications glomérulaires légères, paraissant précoces : congestion, augmentation du nombre des cellules du flocculus, aspect hyalin, exsudat dans l'espace périglomérulaire, sans thrombose ni nécrose.

Personnellement cependant, sur quatre cas aigus (ce qui

est, évidemment, très insuffisant pour en tirer des conclusions générales) nous n'avons constaté que des altérations glomérulaires sans lésion interstitielle :

— une congestion glomérulaire une fois simple (observation 4, au 7^e jour) ;

— une fois avec hémorragies de la zone corticale (observation I, au 7^e jour) ;



Fig. 13. — Glomérulite diapédétique et congestive chez un enfant mort de scarlatine chirurgicale (P..., obs. 3). Comparer aux figures 6, 7 et 8.

— une fois une glomérulite diapédétique aiguë et par endroits thrombosante (observation 3, au 4^e jour. Fig. 13) ;

— une fois une glomérulite endocapillaire (observation 6, au 2^e jour).

Physio-pathologie des lésions viscérales de la scarlatine

L'action directe du streptocoque ne saurait être mise en cause, car ce germe ne se rencontre pas sur les coupes, sauf, quelquefois, en cas de septicémie streptococcique surajoutée, mais alors avec des abcès miliaires ou au moins des altérations localisées à tendance suppurative, bien différentes des lésions habituelles si diffuses et généralisées de la scarlatine. Celles-ci n'ont d'ailleurs pas l'aspect de lésions bactériennes directes, mais paraissent en rapport avec un effet indirect « toxique ».

Munk, puis Brody et Smith, s'accordent à penser que l'altération primitive est sans doute vasculaire. En particulier l'infiltrat interstitiel semble bien avoir pour point de départ une phlébite pariétale ou une capillarite. Ils invoquent pour expliquer cette atteinte des vaisseaux qui rend, en effet, bien compte des faits anatomiques, l'action directe sur les endothélia vasculaires d'une toxine streptococcique circulant dans le sang. Mais, précisément, cette toxine se montre chez l'animal à peu près inoffensive, quand on l'introduit dans le courant sanguin, et *il paraît plus conforme aux faits expérimentaux de faire intervenir ici encore, derrière la lésion vasculaire, l'atteinte du système nerveux directeur, pour lequel la toxine a une affinité si particulière.*

En effet, d'une manière générale, toute atteinte expérimentale du système autonome retentit en premier lieu sur les vaisseaux. Nous montrerons plus loin que l'effet de la toxine streptococcique, déposée au contact d'éléments nerveux végétatifs se borne à une simple mise en jeu de ce système, vaso-moteur en particulier, qu'on peut obtenir aussi bien avec d'autres toxines, comme l'endotoxine typhique, ou même des poisons minéraux divers, déposés au contact des mêmes éléments nerveux.

La lésion initiale essentielle reste dans tous les cas (R. Laplane) *l'endothéliite artériolaire dont on reproduit les diverses*

modalités : artériolite aiguë et proliférante, thrombosante ou nécrosante, ou même subaiguë et sténosante.

Les artérioles ne sont pas seules touchées (les grosses artères semblent respectées), *mais aussi les capillaires* (tuméfaction pariétale) *et les veines* : congestion simple, endophlébite ou thrombophlébite. C'est là un nouvel exemple de la parenté physiologique et de la communauté des réactions de *tous* les endothélia vasculaires, dont la pathologie offre de nombreux exemples.

Ces altérations vasculaires s'observent en particulier quand on fait agir la toxine streptococcique sur le système nerveux végétatif. Elles accompagnent (et déterminent sans doute d'ailleurs en partie) toute une série de lésions tout à fait comparables à celles qu'on constate dans la scarlatine : tout d'abord les hémorragies viscérales, digestives surtout, liées sans doute à la fragilité capillaire, et l'atteinte du tissu réticulo-endothélial abdominal qui a toujours paru énigmatique dans la scarlatine (Escherich en tirait même argument en faveur d'une soi-disant « constitution thymico-lymphatique » des scarlatineux).

On retrouve chez l'animal, après injection périsplanchnique de toxine de Dick par exemple, les mêmes aspects caractéristiques qu'à l'autopsie des scarlatineux :

- la teinte rosée de l'intestin et du péritoine sillonnés de vaisseaux dilatés ;
- les gros ganglions mésentériques violacés centrés par un point de nécrose hémorragique ;
- les plaques de Peyer saillantes et hémorragiques ;
- la congestion et les ecchymoses de l'intestin ;
- le piqueté purpurique de la muqueuse gastrique ;
- la congestion et les hémorragies spléniques, hépatiques et pulmonaires.

Il n'est pas jusqu'à la turgescence des cellules de Kupfer, notée dans une de nos observations de scarlatine, que notre collègue Brocard n'ait retrouvée après l'injection de poi-

sons divers au contact des filets sympathiques du hile du foie, et que l'expérimentation avec la toxine streptococcique ne puisse donc sans doute aussi éventuellement reproduire.

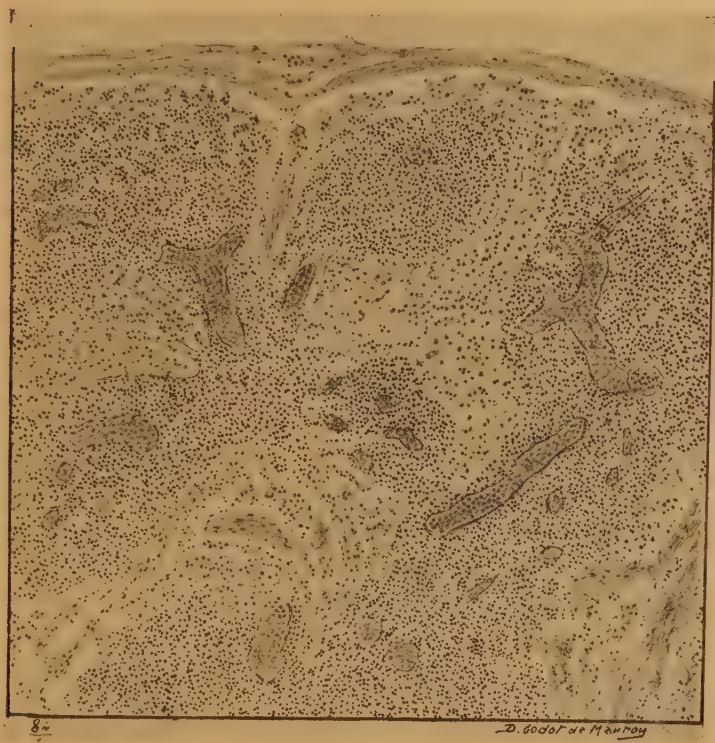


Fig. 14. — Ganglion mésentérique d'un enfant mort de scarlatine (Br... obs. 1).
Congestion et réticulo-endothéliose.

De même les coupes histologiques se ressemblent tant qu'on ne saurait, parfois, les distinguer. L'examen d'un ganglion mésentérique hypertrophié, montre dans les deux cas :
— une même *congestion intense généralisée* prédominant au niveau des sinus.

— une même *image de réticulo-endothéliose* avec dilatation des sinus, tuméfaction importante et métamorphose macrophagique de l'endothélium du sinus marginal et médullaire (fig. 14).

Pour l'estomac et l'intestin on retrouve de même, aussi, une hémorragie sous-muqueuse et une congestion du chorioion avec foyers hémorragiques disséminés, parfois avec une érosion hémorragique de la muqueuse (fig. 15 et 16).

Cette analogie se poursuit, moins accusée cependant, pour les lésions rénales.

En agissant avec la toxine streptococcique sur divers



Fig. 15. — Estomac : œdème et congestion. Erosions parcellaires de la muqueuse Cob. 49/21. Injection parénale gauche de 1/200 de cc. de toxine streptococcique vieillie.

centres neuro-végétatifs, chaîne sympathique cervicale en particulier, (la plus accessible précisément à la toxine scarlatineuse, issue du rhino-pharynx) on réalise des aspects voisins de ceux de la glomérule-néphrite aiguë classique de la scarlatine : congestion glomérulaire intense, diapédèse leucocytaire, glomérulite parcellaire endocapillaire ou thrombosante (nouvel exemple d'atteinte des capillaires), hémorragies intra-glomérulaires, puis symphyse glo-

mérulo-capsulaire. En particulier, on retrouve expérimentalement (cobayes 36/46 et 49/21 page 74) la multiplication des noyaux glomérulaires, lésion initiale signalée déjà autrefois dans la scarlatine par Crook et Langhans et récemment par Brody et Smith.

Chez l'homme on note souvent, de plus, des altérations épithéliales et tubulaires, dont nous n'avons pas vu l'équivalent chez l'animal (sauf une fois dans un cas tardif).



Fig. 16. — Estomac : nappe hémorragique diffuse de la sous-muqueuse. Chorion congestionné avec foyers hémorragiques disséminés (Obs. 5 page 127). Scarlatine puerpérale.

D'autre part, le dépôt de toxine au contact du splanchnique ou des plexus sympathiques pararénaux, (mais non dans des territoires périphériques), détermine souvent une congestion interstitielle diffuse, intense, avec, même, des raptus hémorragiques, souvent associée d'ailleurs à des glomérulites. Ces aspects expérimentaux restent loin de la néphrite interstitielle de la scarlatine, pour laquelle l'infiltrat est systéma-

tisé et constitué de cellules jeunes, myéloïdes en particulier, avec des glomérules indemnes.

Chez l'animal, comme chez l'homme, la néphrite glomérulaire semble d'apparition plus tardive que la congestion interstitielle.

Nous n'avons personnellement réalisé d'hépatite proprement dite qu'une fois (hépatite circonscrite sans systématisation-cobaye 36/51, page 62). Mais nous n'avons pratiqué l'examen histologique du foie que dans quelques cas. Nos collègues Frumusan et H. Brocard ont déterminé à diverses reprises en déposant des toxiques variés au contact des filets sympathiques spléniques et hépatiques, ou même près du nerf splanchnique :

— une hépatite diffuse ou nodulaire.

— parfois même des infiltrats lymphoïdes périportaux qu'on retrouverait sans doute en répétant le dépôt de toxine streptococcique au contact des mêmes éléments nerveux végétatifs, et qui se rapprochent de ce qu'on voit dans la scarlatine.

En somme, plus encore que pour des signes cliniques souvent difficiles à interpréter, *la correspondance apparaît frappante entre lésions expérimentales consécutives à l'action de la toxine streptococcique sur le système nerveux végétatif et lésions anatomiques de la scarlatine*, sauf pour l'infiltration interstitielle, rénale et hépatique, dont les caractères diffèrent dans les deux cas.

D'ailleurs chez l'homme comme chez l'animal, il arrive que l'autopsie ne montre rien, au moins d'apparent. C'est — nous l'avons vu — souvent le cas des cobayes morts après apport d'une dose limite de toxine.

Mais habituellement les altérations viscérales essentielles restent les mêmes, depuis la congestion simple et la transsudation œdémateuse, jusqu'à la rupture des capillaires avec extravasation sanguine et infarctissement hémorragique.

Aussi est-il logique de penser que *elles doivent avoir la*

même origine et relever d'une même atteinte du système nerveux végétatif.

Cependant l'expérimentation s'éloigne forcément beaucoup des conditions de la pathologie humaine. Chez l'homme le système organo-végétatif, plus complexe encore que chez l'animal, varie davantage ses réactions ; la toxine (et sans doute d'autres produits toxiques issus du streptocoque) constamment renouvelée, vient sans cesse attaquer ses éléments les plus divers et combine leurs multiples réponses. Elle agit ainsi, par leur intermédiaire, sur tous les viscères à la fois, le rein en particulier, d'une manière plus continue (ce qui explique peut-être les caractères différents de l'infiltration interstitielle).

Chez l'animal au contraire on concentre brutalement tout l'effet de la toxine sur un seul élément (ou un groupe d'éléments) nerveux végétatif déterminé, nerfs planchnique par exemple.

Les lésions qu'on détermine ainsi prédominent dans le territoire viscéral contrôlé par cet élément, (bien que dispersées cependant dans certains cas heureux), et, plus profondes, vont jusqu'à la nécrose.

Aussi comprend-on les caractères un peu dissemblables des lésions humaines :

Elles apparaissent d'abord plus superficielles et se répètent sur tous les organes avec des aspects analogues, surtout hémorragiques, rarement nécrotiques : taches purpuriques disséminées, ecchymoses étendues. L'infarctissement hémorragique de l'estomac qui suit si souvent chez les cobayes le dépôt près du nerf splanchnique de toxine streptococcique, l'apoplexie hépatique ou utérine, ne se voient guère chez l'homme, bien qu'ils soient dans la ligne des altérations habituellement rencontrées.

Par contre *les lésions humaines sont plus diffuses*. Elles touchent avec prédilection certains viscères, et pourtant, quand on réunit une série de cas, on voit qu'elles n'en épargnent pour ainsi dire aucun.

En effet, issue du rhino-pharynx, la toxine scarlatineuse se fixe d'abord sur les centres végétatifs cervicaux ; mais elle peut rejoindre aussi d'autres éléments nerveux : chaîne sympathique cervico-thoracique (d'où les suffusions sanguines du cœur et des poumons, les gros ganglions médiastinaux), abdominale, (hémorragies digestives, atteinte du tissu lymphoïde abdominal), ou plexus périartériels cérébraux, d'où cette hyperémie cérébrale intense qu'avaient déjà remarquée les auteurs classiques et qui donnait au cerveau une teinte hortensia chez notre malade Ca...

Elle atteint ainsi indistinctement *tous* les territoires du système nerveux vaso-moteur, cutané ou viscéral ; par leur intermédiaire, elle provoque des hémorragies, dans *tous* les organes, même ceux, comme le cœur et le cerveau, dont les centres sympathiques sont inaccessibles chez l'animal, au moins avec nos techniques actuelles. Elle ignore les difficultés de l'expérimentation. Si chez l'animal on pouvait parvenir aux ganglions sympathiques thoraciques et aux plexus péri-artériels de la base du crâne et déposer de la toxine à leur contact, sans doute verrait-on aussi des lésions cardiaques et cérébrales, analogues à celles de la scarlatine, comme pour les lésions digestives ou pulmonaires.

Lésions nerveuses histologiques

Il serait intéressant au cours des autopsies de scarlatines et, plus généralement, des toxi-infections de prélever et d'étudier systématiquement les principaux éléments, abdominaux en particulier, du système neuro-végétatif. Peut-être y découvrirait-on des lésions histologiques témoignant de leur atteinte par la toxine.

Dans un travail récent, Ernst Herzog a ainsi fait l'examen histologique du système vago-sympathique de 80 cas mortels de fièvre pourprée du Chili. Le sympathique

(ganglion cervical supérieur, ganglion stellaire) dans 70 cas sur 80, montrait des altérations importantes : infiltrats péricapillaires, congestion et dilatation capillaire, grosse hyperémie vasculaire et même hémorragies tissulaires discrètes. Le pneumogastrique, dans 42 cas sur 50, présentait des altérations analogues, mais moins marquées, sans dégénérescence des filets nerveux.

Laignel-Lavastine avait déjà signalé, dans la typhoïde, des lésions des ganglions sympathiques abdominaux, prédominant dans le tissu interstitiel : congestion, vascularite, infiltrats cellulaires formés surtout de lymphocytes.

En ce qui concerne la scarlatine, nous n'avons relevé, dans la littérature, qu'un seul examen d'ailleurs négatif, des ganglions solaires (Tixier et Troisier).

Sur notre demande chez notre malade Le... (obs. 6) le docteur Lhermitte a bien voulu faire des coupes histologiques du cerveau (région infundibulaire) des pneumogastriques, des nerfs splanchniques et des ganglions solaires. Il n'a constaté aucune altération notable.

Il est d'ailleurs possible que les éléments neuro-végétatifs, même s'ils ont été touchés, semblent normaux, car leur atteinte par la toxine peut être très courte, diffuse, et ne se marquer par aucune altération nette avant d'entraîner la mort.

CHAPITRE IV

COMPLICATIONS DE LA SCARLATINE

Néphrites.

Ici encore nous nous placerons surtout au point de vue physio-pathologique.

Les néphrites tardives sont bien connues. Mais *le rein est touché aussi pendant les premières semaines, plus souvent que ne le disaient les classiques.*

En dehors d'une ascension passagère de l'azotémie, commune aux scarlatines graves et à beaucoup d'infections aiguës, il est un syndrome plus spécial à la scarlatine, décrit par notre maître Lemierre, sous le nom de *néphrites azotémiques précoces* : au début d'une scarlatine moyenne, même sans signe de malignité, pendant la période éruptive, le taux de l'urée sanguine s'élève parfois, atteint et dépasse 2 grammes, isolément ou avec une albuminurie minime.

Cette hyper-azotémie aiguë ne comporte pas, par elle-même, un mauvais pronostic ; elle baisse généralement assez vite et ne change guère le cours de la maladie. Elle paraît relever de la combinaison de trois facteurs : oligurie fébrile, désassimilation azotée exagérée, lésions rénales affirmées quelquefois par une cylindrurie passagère.

La scarlatine entraîne, en effet, une destruction tissulaire massive, comme le montrent les éliminations azotées urinaires considérables des premiers jours de la maladie. Pour

peu que le rein faiblisse, à ce moment, et concentre moins activement, il se trouve passagèrement débordé.

Au cours des premières semaines on rencontre aussi, mais plus rarement, d'autres aspects cliniques : hématurie, néphrites avec œdème ou albuminurique qui ne diffèrent des accidents rénaux tardifs que par leur association avec les signes de la période éruptive.

PHYSIO-PATHOLOGIE DES NÉPHRITES DE LA SCARLATINE

Ici encore le rôle pathogène du streptocoque est discuté. La plupart des néphrites tardives surviennent au moment du syndrome infectieux secondaire, et coïncident avec une nouvelle angine, une otite, ou un bubon cervical, tous accidents liés à une reprise d'activité du streptocoque (dont on surprend même quelquefois, à l'hémoculture, le passage dans le sang). Il est donc logique de penser qu'elles dépendent aussi de ce germe, probablement par l'intermédiaire d'une toxine, car on ne retrouve le streptocoque ni sur les coupes histologiques rénales, ni dans les urines.

Quant aux néphrites précoces, il est impossible de savoir si elles relèvent du virus scarlatin, ou aussi du streptocoque, comme leur ressemblance avec les néphrites tardives permettrait de le penser.

Expérimentalement, il semble bien qu'on soit parvenu à diverses reprises à réaliser chez l'animal, avec des produits issus du streptocoque, un ensemble anatomo-clinique voisin des néphrites de la scarlatine.

Le premier, Kuczinski (1920) provoque chez la souris des altérations glomérulaires, avec des streptocoques de virulence atténuée. En 1926, Duval et Hibbard constatent, chez le chien et le lapin, après dépôt intra-péritonéal de lysat streptococcique, des lésions rénales importantes, surtout glomérulaires : congestion, puis thrombose, hémorragies

sous-capsulaires, atteinte plus tardive de l'épithélium tubulaire avec dégénérescence granuleuse. Mais la technique de préparation de leur lysat est discutée par Reith, Warfield et Enzer qui reprennent leurs expériences et n'aboutissent qu'à des résultats négatifs.

Birkhaug et Richard Howard injectent à des lapins de la toxine streptococcique scarlatineuse concentrée et n'obtiennent qu'une congestion légère du glomérule, sans hémorragie ni thrombose, donc des aspects bien différents, comme ils le font remarquer, de ceux qu'on voit dans la scarlatine.

Puis, viennent les beaux travaux de Longcope et son école, du John Hopkins Hospital, de Baltimore. Lukens et Longcope injectent d'abord, à des lapins, des filtrats de streptocoques hémolytiques (dix centimètres cubes par kilo en une seule fois) par voie intra-cardiaque, sans résultat.

Au contraire, l'introduction dans l'artère rénale gauche, de filtrats, de toxine de Dick, de lysats obtenus suivant la technique de Duval et Hibbard, ou de streptocoques tués, provoquent des lésions nettes : thrombus hyalins nombreux dans les glomérules, nécrose glomérulaire, infiltration péri-capsulaire du tissu interstitiel par des cellules mononucléées avec œdème, plus fréquentes (73,9 % au lieu de 27,5 %) chez les lapins sensibilisés antérieurement par injection intradermique de streptocoques vivants.

Mac Léod et Finney ont repris ces expériences avec des cultures tuées de streptocoques viridans. Ils reproduisent une glomérulo-néphrite intense diffuse, mais avec certaines souches seulement, et pas beaucoup plus souvent chez les animaux sensibilisés.

Longcope reconnaît que le mécanisme intime de production de la glomérulite n'apparaît pas clairement, pour le moment au moins. Il se demande si l'embolie des corps microbiens dans les capillaires glomérulaires n'est pas seule en cause, et n'agit pas, en quelque sorte, mécaniquement. Pourtant, des embolies analogues faites avec des particules

inertes, bismuth par exemple, qu'on retrouve dans les capillaires glomérulaires, ne donnent pas de pareilles lésions.

Récemment, notre maître Pasteur-Vallery-Radot, M. Dérot et M^{lle} P. Gauthier-Villars, déterminent chez des lapins par injections sous-cutanées, intra-veineuses ou intra-péritonéales de filtrats streptococciques (à dose moyenne quotidienne de 1/4 de centimètre cube par kilo) des néphrites expérimentales.

Ils constatent chez leurs animaux une albuminurie (27 cas sur 30), une élévation fréquente de l'urée sanguine et des lésions rénales caractérisées essentiellement par :

- une atteinte surtout glomérulaire : tuméfaction, congestion, hémorragies, mais sans thrombose (comme ils le font remarquer, ces lésions glomérulaires ne s'obtiennent pas avec les toxiques minéraux, bismuth ou sels d'or par exemple) ;

- souvent une congestion interstitielle (plus précoce que la lésion glomérulaire), avec parfois, même, hémorragies ;

- des lésions tubulaires tardives et discrètes (tuméfaction) ;

- rarement une sclérose (il semble difficile d'obtenir avec le filtrat streptococcique une « néphrite chronique »).

Personnellement, après dépôt de quantités minimales de toxine de Dick au contact des principaux éléments nerveux végétatifs, nous avons vu chez l'animal (cobaye surtout) anatomiquement, (voir page 54) une congestion interstitielle et des altérations glomérulaires souvent importantes ; cliniquement, un syndrome azotémique et urinaire comparable à celui des néphrites aiguës de la scarlatine.

En effet, chez plusieurs de nos cobayes, le taux de l'urée sanguine s'est élevé passagèrement au-dessus de 1 gramme (voir page 39) après dépôt de toxine au contact du splanchnique ou du plexus pararénal. Cette ascension transitoire de l'azotémie paraît liée — au moins pour sa plus grande part — à une désassimilation azotée brutale qui déborde le pouvoir de concentration du rein, tout comme dans les néphrites azotémiques précoces. L'atteinte expérimentale du nerf

splanchnique détermine, en effet, dans la masse viscérale, abdominale surtout, une congestion et des troubles circulatoires tels qu'ils entraînent une destruction tissulaire massive et une forte augmentation de la combustion et de la production de déchets azotés, comme en témoignent l'amaigrissement, et même la vraie cachexie aiguë de certains animaux. Le taux de l'urée sanguine s'élève très vite, en deux ou trois heures (1), avant qu'apparaissent les premières lésions rénales histologiques, semble-t-il. Ces dernières jouent peut-être un rôle dans les azotémies plus tardives qu'on voit quelquefois, moins élevées d'ailleurs, aux deuxième et troisième jours.

Chez de nombreux animaux, cobayes et même lapins, après injection dans le ganglion cervical supérieur du sympathique ou dans le sac jugulaire, ou même dans des territoires périphériques, comme après dépôt au contact du nerf splanchnique, nous avons vu une *hématurie isolée*, une *albuminurie souvent abondante*, quelquefois des *cyindres*, mais jamais d'œdème apparent. Nous n'avons, malheureusement, pu prendre leur tension artérielle.

Nous ne sommes pas parvenu à obtenir une vraie « néphrite » chronique. Les altérations rénales, qu'on détermine, sont presque toujours parcellaires et, si elles sont très intenses, s'accompagnent d'autres lésions viscérales rapidement mortelles. Il faudrait pouvoir répéter les injections sans tuer l'animal, ce qui en pratique est difficile.

Pourtant, dans un cas heureux, (voir page 55) après injection périsaphène de toxine pure, nous avons pu suivre une vraie néphrite subaiguë azotémique avec albuminurie, hématurie intermittente, élévation progressive du taux de l'urée sanguine (0 gr. 48, 0 gr. 58, 1 gr. 22) et lésions glomérulaires.

(1) Il en est de même après atteinte du sympathique abdominal, par les moyens les plus variés, même mécaniques. Peut-être l'ascension passagère de l'azotémie qui suit parfois les interventions chirurgicales sur les organes abdominaux relève-t-elle, au moins pour une part, du traumatisme opératoire des éléments nerveux végétatifs.

Dans l'ensemble nos résultats expérimentaux rappellent beaucoup ceux de l'école américaine et surtout de notre maître Pasteur-Vallery-Radot. En particulier, les lésions anatomiques paraissent analogues :

— congestion interstitielle et raptus hémorragiques, surtout chez les cobayes morts rapidement ;

— congestion et hémorragie glomérulaire, diapédèse, et même thrombose et nécrose des anses glomérulaires chez les animaux morts plus tardivement.

Ces deux altérations s'associent souvent.

Cependant, notre expérimentation se caractérise par :

— la plus grande fréquence des hématuries, peut-être à cause de l'action plus brutale, plus congestive et plus directement vasculaire de la toxine déposée au contact des éléments nerveux sympathiques ;

— la constance et l'importance des altérations rénales, chez les animaux morts à partir de la cinquième heure (vingt cas sur vingt-et-un) ;

— leur production régulière avec des quantités infimes de toxine de Dick diluée, déposée au contact d'éléments nerveux sympathiques importants, ou de toxine pure introduite en petite quantité (1/10 de centimètre cube) près d'éléments végétatifs secondaires (gaine de la veine saphène par exemple).

En somme, à mesure qu'on introduit le filtrat streptococcique plus loin des principaux centres nerveux sympathiques dont dépend l'innervation rénale, il faut recourir à des doses de plus en plus fortes de toxine, les lésions rénales sont moins régulières, moins marquées et plus tardives, comme s'il fallait au filtrat le temps de remonter jusqu'à ces centres nerveux végétatifs.

On en arrive à se demander si ici encore, au moins expérimentalement, la toxine streptococcique ne touche pas le rein par l'intermédiaire du système nerveux autonome, auquel elle finit sans doute par parvenir, après s'être partiellement résorbée, même quand on l'injecte par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

En définitive, le streptocoque léserait le rein dans la scarlatine par une voie détournée et par le double intermédiaire des produits toxiques qu'il sécrète et du système neuro-végétatif, dont nous retrouvons, ici encore, le rôle essentiel et déterminant (1).

Du point de vue physio-pathologique, les lésions rénales de la scarlatine ne doivent pas être considérées isolément, mais en même temps et sur le même plan que les autres lésions viscérales, auxquelles elles s'associent. Elles procèdent de la même atteinte du système nerveux végétatif par la toxine scarlatineuse.

Des néphrites de la scarlatine, on peut rapprocher les néphrites aiguës d'origine rhino-pharyngée, qui ont souvent la même allure « congestive ». Elles représentent une grande part des néphrites aiguës infectieuses et paraissent relever souvent aussi du streptocoque. Chez 92 malades atteints de « glomérulo-néphrite aiguë ou subaiguë », fréquemment hémorragique, Longcope et ses collaborateurs observent 76 fois un foyer infectieux net, presque toujours rhino-pharyngé, (sinusite, angines à répétition) qui semble être à l'origine de l'atteinte rénale. 72 fois à partir de ce foyer infectieux, ils isolent un streptocoque hémolytique.

Un certain nombre de ces néphrites aiguës (près de 40 % parmi les cas de Longcope) récidivent, surtout chez les adultes, et, après des poussées successives, aboutissent à une néphrite chronique irréductible. Plus particulièrement quand le foyer originel persiste. A chaque reprise de l'infection streptococcique rhino-pharyngée, correspond alors une aggravation ou une rechute de la néphrite, et sans doute, anatomiquement, l'altération de nouveaux éléments rénaux. Il semble, en effet, que comme chez l'animal, les lésions soient, d'abord, parcellaires et insulaires

(1) Rappelons à ce propos que l'albuminurie orthostatique qu'on voit parfois comme séquelle de la scarlatine, fait intervenir un mécanisme nerveux, au moins expérimentalement (J. Hamburger).

ainsi qu'y insiste notre maître Rathery), et ne se complètent que progressivement et à la longue.

Ici encore, le streptocoque n'agit-il pas surtout par l'intermédiaire du système nerveux autonome, comme dans la scarlatine ?

On comprendrait alors pourquoi les néphrites surviennent au cours d'infections streptococciques du derme (érysipèle) ou de muqueuses richement innervées par le sympathique, comme les muqueuses rhino-pharyngée et sinusale, et jamais ou presque, de suppurations sous-cutanées ou musculaires, même étendues, récidivantes et prolongées. En somme, elles compliquent les mêmes streptococcies que les scarlatines. Longcope cite par exemple le cas d'une néphrite aiguë après blessure d'un doigt et adénophlegmon de l'aisselle, qui rappelle tout à fait les conditions d'apparition de certaines scarlatines chirurgicales (nous avons déjà souligné à ce propos les rapports étroits du tissu lymphatique et du système nerveux autonome).

Chez l'animal, l'atteinte rénale se retrouve avec d'autres toxines microbiennes que la toxine streptococcique (diphthérique par exemple) et même des toxiques minéraux divers agissant dans les mêmes conditions, comme l'ont observé dans une série d'expériences encore inédites poursuivies depuis deux ans au laboratoire de l'hôpital Claude Bernard, A. Laporte, H. Compagnon et H. du Buit.

Cependant, expérimentalement (tout comme en clinique) la toxine streptococcique possède un tropisme rénal particulier, peut-être à cause de son action élective sur le système nerveux végétatif qui donne précisément une riche innervation vaso-motrice au rein.

On semble toujours admettre implicitement que les toxines attaquent *directement* le parenchyme rénal en y arrivant par voie circulatoire (par analogie avec certains toxiques minéraux, comme le sublimé ou le bismuth). Il serait plus conforme aux faits expérimentaux d'imaginer que beau-

coup d'entre elles et en particulier la toxine streptococcique, agissent surtout par l'intermédiaire du système nerveux autonome qui paraît tout particulièrement sensible à leur action.

Cette hypothèse pathogénique s'appliquerait plus particulièrement aux néphrites « congestives », hématuriques en particulier, et aux glomérulo-néphrites des anatomistes.

Elle permettrait peut-être de voir le mécanisme physiopathologique des néphrites toxi-infectieuses sous un angle nouveau.

Complications infectieuses « de sortie ».

L'atteinte du tissu lymphoïde abdominal est classique dans la scarlatine. Plus rare est la tuméfaction passagère des ganglions axillaires et inguinaux au moment de l'éruption (comme dans la maladie sérique). Personnellement nous l'avons notée au cours de deux scarlatines de gravité moyenne, sans modification de la formule sanguine habituelle de leucocytose avec éosinophilie. Peut-être, comme chez l'animal après dépôt de toxine streptococcique au contact du système neuro-végétatif, cette atteinte élective des lymphatiques superficiels et profonds dépend-elle surtout d'une irritation de l'innervation du tissu lymphoïde.

De même certaines infections abdominales, rares du reste, ne s'expliquent pas toujours par un germe venu du rhino-pharynx, comme pour les bubons cervicaux (qui d'ailleurs suppurent rarement) mais apparaissent plutôt comme de vraies « infections de sortie », telles qu'on en voit chez les animaux après injection de toxine au contact du sympathique viscéral. Par exemple, l'inflammation d'organes surtout lymphoïdes, comme l'appendice, non exceptionnelle dans la scarlatine ; le cas singulier signalé par Unruh, de suppuration d'un ganglion mésentérique (avec ouverture secondaire

dans l'intestin) rappelle celui du cobaye 43/64 ; chez cet animal nous avons vu, après injection périsplanchnique, un petit abcès microscopique isolé de la corticale d'un ganglion mésentérique qui, si l'animal avait survécu, aurait peut-être abouti de même à la suppuration du ganglion (voir page 90).

Il est intéressant aussi de rapprocher les péritonites, survenant parfois sans cause apparente au cours de la scarlatine, de celles qui suivent si souvent, chez l'animal le dépôt périsplanchnique de toxine streptococcique.

GERMES DE SORTIE

En dehors des septicémies par migration sanguine d'un streptocoque venu du rhino-pharynx, on surprend parfois, au cours de la scarlatine, à une seule hémoculture, une simple bactériémie passagère sans localisation.

Les germes qui poussent alors sont généralement ceux qu'on rencontre dans l'intestin — paratyphiques B en particulier.

Jochmann dès 1903, notre maître A. Lemierre dans ses cliniques des Maladies Infectieuses en relatent deux cas.

Les mêmes « germes paratyphiques de sortie » se retrouvent dans d'autres maladies, spirochétose ictéro-hémorragique (Widal et Weissenbach, Hamburger, Quellien et Baruk), plus rarement pneumonie (Lemierre et Lévesque) ou paludisme (Job).

Il ne s'agit pas de paratyphoïde associée, comme on avait pu se le demander tout d'abord, *et ces faits curieux n'ont pas reçu d'explication satisfaisante.*

E. Rivalier, H. C. Pham et Ph. Decourt pensent que l'expérimentation sur le système neuro-végétatif permet peut-être d'entrevoir leur mécanisme. Ces auteurs ont observé le passage de « germes de sortie » après injection de toxiques divers au contact du nerf splanchnique.

De même personnellement chez le cobaye, des hémocultures systématiques nous ont donné parfois des germes divers après dépôt de toxine streptococcique au contact du nerf splanchnique (*bacillus perfringens*) ou dans le ganglion sympathique cervical (*pneumocoque*) (voir page 89).

L'atteinte de l'innervation végétative, abdominale surtout, par les perturbations qu'elle amène, spécialement dans le tissu lymphoïde et la défense leucocytaire, favorise sans doute cette migration sanguine de microbes à partir de l'intestin.

On sait d'ailleurs, plus généralement, l'influence expérimentale du système nerveux sur le développement des infections : l'électrisation du splanchnique arrête ou accélère l'activité d'un bacille typhique introduit dans un ganglion mésentérique, suivant l'heure à laquelle elle est faite par rapport au dépôt de ce bacille (J. Reilly).

CHAPITRE V

SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF ET TRAITEMENT DE LA SCARLATINE

Nous avons vu que chez l'animal l'injection *préventive* de sérum antiscarlatineux ne semble empêcher que dans une faible mesure l'action de la toxine sur le système neuro-végétatif. Notre expérimentation est d'ailleurs trop brève pour autoriser une conclusion formelle.

Il est probable *qu'une fois la toxine fixée sur le système neuro-végétatif, une injection, même massive, de sérum reste sans action* et neutralise seulement la toxine nouvelle à mesure qu'elle est produite (1). Or le diagnostic de scarlatine n'est porté qu'avec la sortie de l'éruption, donc, quand le système neuro-végétatif est déjà touché, ce qui explique peut-être en partie les échecs du sérum anti-scarlatineux.

On n'a pas ici, comme pour la diphtérie, un signe d'alarme local, net et, en somme, assez précoce : l'apparition d'une fausse membrane pharyngée.

Un traitement logique serait *d'interrompre les grandes voies sympathiques et de couper ainsi en quelque sorte le circuit d'action de la toxine*. Il n'est pas interdit de penser que les

(1) Comme dans le tétanos. Nous comptons d'ailleurs, quand nous aurons à nouveau une toxine streptococcique active, répéter avec elle l'expérience classique de Wassermann et Takahi sur la neutralisation de la toxine tétanique par la substance cérébrale.

progrès de la pharmacologie mettront un jour à notre disposition des sympathicolytiques assez puissants et peu toxiques pour pouvoir être utilisés dans ce sens. Mais les diverses provinces du sympathique ont leurs affinités médicamenteuses particulières. Les médicaments que nous possédons actuellement n'agissent que sur certains territoires du système sympathique électivement, ce qui rend leur emploi difficile. L'important serait d'ailleurs surtout de préserver l'innervation viscérale abdominale, rénale en particulier.

Peut-être y arrivera-t-on un jour par une thérapeutique plus physio-pathologique que spécifique et qui vaudrait d'ailleurs pour d'autres toxi-infections.

CHAPITRE VI

IMMUNITÉ DANS LA SCARLATINE ET SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

Les récidives de la scarlatine sont exceptionnelles. La maladie laisse une immunité solide. Celle-ci — nous l'avons vu — est difficile à expliquer dans le cadre de la théorie streptococcique, car elle s'oppose aux caractères récidivants habituels des streptococcies. Un état réfractaire naturel existe, d'ailleurs, chez beaucoup de sujets qui, même exposés à la contagion, ne contractent jamais la scarlatine.

L'immunité semble bien limitée alors au syndrome toxique et éruptif dont nous avons vu l'origine nerveuse végétative et ne pas s'étendre à l'infection locale due au streptocoque.

En effet les individus résistants à la scarlatine restent sujets aux angines à streptocoque : les infirmières et les étudiants, qui arrivent pour la première fois dans un service de scarlatine, et s'exposent au streptocoque si répandu dans ce milieu, contractent ou la scarlatine, ou souvent une angine rouge sans aucun signe de la série scarlatineuse ; dans les deux cas on retrouve dans le pharynx un même streptocoque hémolytique.

Les scarlatineux guéris, donc immunisés contre une nouvelle atteinte de scarlatine, continuent aussi à avoir des angines à streptocoque. Le fait est bien connu. Nous en avons vu un exemple très net :

Un homme, qui disait avoir eu déjà la scarlatine dans son enfance, et dont la femme et les enfants étaient soignés à l'hôpital Claude Bernard pour scarlatine, est envoyé lui-même dans cet hôpital, comme suspect de scarlatine, pour une angine rouge intense avec température en plateau à 40°.

À son entrée dans le service, l'état infectieux sévère fait pratiquer une hémoculture, dans laquelle pousse un streptocoque hémolytique (on retrouvait un germe semblable dans le rhino-pharynx). La guérison survint d'ailleurs en dix jours sans thérapeutique spéciale, mais sans qu'on ait jamais vu d'éruption ni de desquamation.

Voici donc une angine dans un milieu de scarlatineux, certainement due à un streptocoque (qui est même passé un moment dans le sang), le même sans doute qu'on aurait retrouvé dans la gorge des parents du malade; mais elle survient chez un ancien scarlatineux et de ce fait ne s'accompagne d'aucun des éléments du syndrome éruptif et toxique de la scarlatine dont nous avons vu l'origine nerveuse végétative.

N'est-ce pas seulement parce qu'une première atteinte du système nerveux autonome, au cours de la scarlatine antérieure, avait déterminé un état réfractaire *local* et limité à ce système tel qu'il soit désormais résistant à l'action de la toxine scarlatineuse ?

De même — nous l'avons vu — les animaux ayant survécu à une première injection de toxine dans le système neuro-végétatif semblent moins sensibles à une deuxième injection.

Le processus est plus général encore.

Les travaux de Métalnikoff, J. Reilly ont mis en valeur le rôle du système nerveux, végétatif en particulier, dans la constitution de l'immunité (qui apparaît en somme comme un cas particulièrement heureux de l'hypersensibilité) : un lapin, ayant reçu au contact du splanchnique une endotoxine typhique atténuée, supporte impunément l'injection dans les ganglions mésentériques d'un germe paratyphique très virulent, alors que l'introduction antérieure par les voies habituelles d'une quantité, même importante, d'en-

dotoxine formolée, n'a pas de pouvoir préventif et n'empêche aucunement l'infection par ce même paratyphique. Nous nous proposons d'ailleurs de reprendre cette expérience avec une toxine streptococcique formolée.

Des recherches encore inédites de notre ami H. C. Pham laissent d'ailleurs penser que cette première atteinte par la toxine pourrait éventuellement être remplacée par une action bien dosée et purement physique en un point même éloigné du système neuro-végétatif de l'animal.

Peut-être les échecs relatifs de la vaccination par l'anatoxine scarlatineuse sont-ils dus précisément au fait que cette anatoxine n'est pas mise en contact direct avec les fibres végétatives.

CHAPITRE VII

SCARLATINE ET ÉTAT CONSTITUTIONNEL

A toutes les phases de la maladie on retrouve donc l'importance de la réaction propre du système neuro-végétatif.

Un état spécial, préexistant, de ce système n'expliquerait-il pas dans une certaine mesure sa sensibilité élective et ne faciliterait-il pas son atteinte par la toxine scarlatineuse ?

Certains faits cliniques autorisent cette hypothèse. La scarlatine, comme beaucoup d'angines banales du reste, survient souvent à l'époque des règles chez la femme, donc à un moment où l'équilibre vago-sympathique est perturbé.

De même certaines races (la scarlatine est inconnue aux Indes) et surtout certaines familles présentent une susceptibilité remarquable à la maladie. Certains foyers épidémiques familiaux, ont une mortalité élevée (Trousseau cite un Irlandais dont les six enfants moururent de scarlatine) alors que les cas contemporains et voisins n'apparaissent pas particulièrement graves ; on ne peut donc invoquer « le génie épidémique » (ce fait, s'il est net et classique dans la scarlatine, s'observe d'ailleurs aussi pour d'autres toxi-infections).

Cette sensibilité familiale se retrouve la même envers la toxine streptococcique. Nous tenons du Professeur Todorovitch (de Belgrade) le fait suivant : un enfant meurt de

scarlatine en quelques jours. Ses parents, craignant pour leurs autres enfants, les font vacciner avec l'anatoxine scarlatineuse. Tous font des réactions considérables, voire inquiétantes, alors que ailleurs cette même anatoxine donnait des réactions insignifiantes.

Dans une étude récente deux auteurs roumains, Hortopan et V. Ciulin, avant des essais (d'ailleurs peu concluants) de vaccination par l'anatoxine (ou toxine formolée) scarlatineuse font des réactions de Dick en série et constatent que tous les sujets d'une même famille réagissent, habituellement, de la même manière à l'injection intra-dermique de toxine streptococcique.

Il y a longtemps qu'on invoque une prédisposition constitutionnelle, un « état thymico-lymphatique » (Escherich) une « fragilité spéciale du système nerveux », pour expliquer la gravité de la scarlatine chez certains sujets et en particulier la mort subite. Ces termes vagues ne font guère que dissimuler notre ignorance d'une notion réelle, peut-être, mais bien peu précise. Les auteurs allemands parlent souvent de la vagotonie des scarlatineux. On sait avec quelle réserve il faut accueillir les résultats fournis par nos moyens actuels, très rudimentaires, d'exploration du système neuro-végétatif (épreuves pharmaco-dynamiques ou cliniques comme la recherche des réflexes oculo-cardiaque et solaire).

Cependant les constatations de Walter Block et Ernst Koenigsberger méritent de retenir l'attention : ces auteurs ont exploré la sensibilité de quinze enfants scarlatineux, à des injections *intra-veineuses* d'adrénaline, atropine et pilocarpine (l'injection sous-cutanée ne donne que des résultats infidèles). Ils remarquent, après l'injection d'adrénaline, un ralentissement du pouls avec chute de la tension artérielle (phénomènes inverses de ceux observés chez des enfants normaux, comme ils l'ont vérifié) et souvent une pâleur subite, parfois intense, avec vomissement, céphalée violente ; ceci pendant comme plusieurs semaines après

l'éruption. Il s'agirait donc d'un état de déséquilibre du système vago-sympathique au profit du para-sympathique probablement antérieur à la maladie, puisqu'il persiste longtemps après elle, et tel qu'on en voit expérimentalement après excitation faradique du pneumogastrique.

Ces recherches ne sont peut-être pas sans inconvénient et nous n'apportons sur ce point aucun document personnel.

Mais on peut se demander, néanmoins, si cet état constitutionnel particulier de certains sujets ou de certaines familles ne serait pas lié à une sensibilité spéciale, une instabilité de leur système neuro-végétatif, peut-être avec exagération du tonus du para-sympathique, qu'il nous est impossible pour le moment de définir plus exactement.

La gravité de la scarlatine dépendrait donc de deux facteurs : tout d'abord le pouvoir toxigène de l'agent infectieux de la scarlatine (très variable suivant les cas si on admet que ce virus est le streptocoque), ensuite un élément constitutionnel, fonction du sujet lui-même, et de l'état de son système neuro-végétatif, (qui se retrouverait sans doute identique envers d'autres infections).

A une toxine active et un système nerveux fragile correspondra plutôt une forme grave, et inversement.

CHAPITRE VIII

« PROBLÈME DE LA SCARLATINE » ET SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

Revenons maintenant au « problème pathogénique de la scarlatine » tel que nous l'avons exposé au début de ce travail. Peut-être pourrons-nous en éclairer un peu certains points obscurs.

Tout d'abord, *si nous nous plaçons dans le cadre de la conception streptococcique, nos résultats expérimentaux et ce que nous savons du rôle du système neuro-végétatif dans la scarlatine, s'y intègrent fort bien. Ils complètent même heureusement cette théorie, en comblent une lacune importante et écartent une sérieuse objection : l'absence de pouvoir pathogène chez l'animal de la toxine streptococcique.* En réalité celle-ci se révèle très efficace, dès qu'on la met au contact du système nerveux autonome, seul point de l'organisme qui lui soit vulnérable. Ainsi apparaissent plus clairs le mécanisme de son action pathogène chez l'homme et la genèse des symptômes de la scarlatine.

A un même germe — le streptocoque — serait alors due toute la maladie : à son action locale les symptômes infectieux, l'angine en particulier ; à son effet à distance sur le système neuro-végétatif, par l'intermédiaire de sa toxine, l'éruption et les signes toxiques.

Le streptocoque scarlatineux est-il spécifique comme le prétendent les Dick, ou faut-il invoquer un conflit aller-

gique, lié à une sensibilisation préalable et, voir dans la toxine aussi un « allergène », comme le soutient Dochez ?

Cette discussion nous semble perdre beaucoup de son intérêt, car, dans les deux cas, apparaît aussi bien le rôle du système nerveux autonome. En effet, celui-ci, comme l'ont montré J. Reilly et ses collaborateurs, intervient aussi dans l'établissement du processus allergique. Son imprégnation « lente et obscure », au cours d'atteintes antérieures par les protéines et les produits issus du streptocoque, le rendrait peu à peu sensible à la toxine de ce germe. Lorsque, avec le développement du streptocoque et l'angine scarlatineuse, la toxine produite rejoint les éléments sympathiques, elle les trouve ainsi déjà « préparés » ; d'où, conflit allergique, réaction soudaine et impétueuse étendue à tout le système neuro-végétatif : la scarlatine éclate, avec son éruption et ses signes toxiques.

D'ailleurs, le dépôt de toxine au contact du nerf splanchnique, détermine chez le cobaye des symptômes qui rappellent ceux du choc anaphylactique expérimental : dyspnée, frissons répétés, prurit, hérissément des poils, diarrhée. Sans doute, retrouverait-on aussi l'hypotension artérielle.

Quoi, qu'il en soit, *en faisant la synthèse de ce que nous apprennent l'expérimentation et la clinique, voici comment on peut se représenter, dans le cadre de la conception streptococcique de la scarlatine, les différentes phases du processus morbide* : chez un sujet sensible, un streptocoque toxigène parvient, par une voie quelconque (contagion directe généralement), aux muqueuses pharyngée ou utérine, plus rarement à la peau, à la faveur d'une plaie minime ou d'une brûlure.

Il s'y fixe, s'y développe, provoque une inflammation locale — angine le plus souvent — et surtout sécrète une toxine qui va déterminer tout l'ensemble pathologique de la scarlatine.

Cette toxine, résorbée par la muqueuse rhino-pharyngée,

gagne les plexus sympathiques sous-muqueux, et aussi en s'écoulant avec le courant lymphatique d'autres éléments nerveux végétatifs. Elle agit par leur intermédiaire et touche en premier lieu le système nerveux vaso-moteur cutané et muqueux. Là se limite souvent son effet dans les cas légers.

Plus exactement le système nerveux cutané est (avec l'innervation rénale) celui qui traduit (par l'éruption) son atteinte de la manière la plus claire pour le clinicien. Car sans doute bien des altérations profondes, passent souvent inaperçues. La congestion et la rougeur des viscères abdominaux qu'on voit si souvent à l'autopsie des formes mortelles doivent exister aussi dans les formes habituelles.

Peut-être même le système nerveux vaso-moteur cutané est-il touché *directement* par la toxine. Celle-ci semble en effet présente dans le derme, où le sérum antitoxique, en la neutralisant (encore que le phénomène puisse être plus complexe), éteint localement l'éruption. Peut-être y est-elle apportée par le courant circulatoire. Elle paraît « sortir » du foyer infectieux initial : l'éruption débute par l'abdomen dans la scarlatine puerpérale, par le voisinage de la plaie dans les scarlatines chirurgicales.

Mais dans d'autres cas l'action de la toxine, plus profonde et étendue, diffuse à tous les territoires du système nerveux autonome, vaso-moteur et viscéral en particulier : centres végétatifs encéphaliques, chaîne sympathique thoraco-abdominale. Alors surviennent les multiples manifestations qui marquent particulièrement les scarlatines toxiques : état typhoïde, élévation de l'urée sanguine, congestion et apoplexie pulmonaires, albuminurie, hématurie, néphrites, hémorragies diverses, surtout digestives, tuméfaction du tissu lymphoïde abdominal, que retrouvera l'autopsie.

Il n'est pas enfin jusqu'à certaines complications comme les néphrites, et même les broncho-pneumonies, les péritonites, le passage de « germes de sortie », que l'atteinte du système nerveux autonome ne puisse au moins favoriser, comme le montre l'expérimentation.

*
* *

Jusqu'ici nous nous sommes placés dans le cadre de la théorie streptococcique. Mais si même on n'admet pas cette conception, il ne faut pas en conclure que forcément le système neuro-végétatif n'a plus aucun rôle dans la scarlatine. La toxine streptococcique n'est pas la seule à avoir des affinités pour le système nerveux végétatif.

Il n'est peut-être pas un des résultats obtenus avec elle chez l'animal qui lui soit strictement propre, et que l'expérimentation ne puisse reproduire en faisant agir sur les mêmes éléments nerveux d'autres toxines microbiennes, diphtérique par exemple ou endotoxine typhique (J. Reilly; thèse de R. Laplane).

En déposant près du nerf splanchnique une toxine diphtérique active, on retrouve presque tous les effets de la toxine streptococcique. *Il en est de même de sels minéraux* tel le sulfate de nickel, *de toxiques variés* : venin de serpent, extraits de chélidoine ou nicotine. Ces divers produits, mis au contact du pédicule splénique, provoquent une même nécrose hémorragique de la rate (J. Frumusan); au contact du pédicule hépatique ou du splanchnique, des lésions hémorragiques et apoplectiques du foie analogues aux nôtres (H. Brocard).

De même pour les reins, les surrénales, les organes génitaux internes (A. Laporte et H. C. Pham), les poumons en s'attaquant plus spécialement au sympathique cervical (M. Villaret, J. Delarue, L. Justin-Besançon et Baradin).

Le dépôt périssplanchnique de composés arsenicaux et des drogues les plus variées déterminent aussi, souvent, une élévation importante de l'urée sanguine (dans un cas heureux encore inédit, de notre collègue Ph. Decourt, celle-ci chez un cobaye, est monté à *quatre grammes*, quelques heures après le dépôt de « moranyl » près du splanchnique) et le passage de germes divers dans le sang où les surprend

l'hémoculture. (Rivalier, H. C. Pham et Ph. Decourt).

Bien plus, une simple action physique aura le même effet : les lésions déterminées par l'injection au contact du splanchnique de toxine streptococcique, ou par la simple ligature de ce nerf, se ressemblent tant qu'on ne saurait souvent les distinguer. Voici, par exemple, un protocole que nous empruntons à notre ami R. Laplane, et qui pourrait aussi bien être celui d'un dépôt périsplanchnique de toxine streptococcique :

COBAYE 48. — Ligature du nerf splanchnique gauche par un fil de lin stérile. Mort au bout de 48 heures.

Autopsie : énormes lésions nécrotiques et hémorragiques de la muqueuse gastro-intestinale. L'estomac est rempli de sang. De nombreuses plaques de Peyer sont tuméfiées et hémorragiques, de même que les ganglions mésentériques.

Un infarctus splénique occupe presque la moitié de l'organe.

La réaction du système nerveux végétatif reste donc très monotone, et ne change guère selon la nature des moyens employés pour l'atteindre.

Seule, varie son intensité avec la violence de l'excitation et de l'agression « toxique ». *En « irritant » le nerf splanchnique chez le cobaye par des agents les plus divers (la toxine streptococcique entre autres), on retrouve toujours les mêmes aspects anatomiques (J. Reilly) :*

— à un premier degré des ganglions abdominaux tuméfiés et hémorragiques, un intestin congestionné, une albuminurie momentanée ;

— à un deuxième degré des hémorragies intestinales et des plaques de Peyer saillantes ;

— enfin au maximum, une nécrose hémorragique de l'estomac et de l'intestin.

Tout se ramène en définitive à une simple mise en jeu, en quelque sorte réflexe et automatique, du système nerveux autonome.

Ce fait peut paraître d'abord assez déconcertant. Il montre

seulement que le mode d'action de la toxine streptococcique ne lui est pas particulier. Elle n'est qu'un agent, parmi bien d'autres, capable d'impressionner les fibres végétatives et de déclencher, par leur intermédiaire, toute une série de manifestations viscérales.

*Son effet expérimental sur le système nerveux autonome est analogue à celui de beaucoup de corps parfaitement connus. Il n'a donc rien de « vital » ni de mystérieux et se ramène, probablement, à celui d'une (ou plusieurs) substance chimiquement bien définie élaborée, sans doute en quantité minime, par le streptocoque *in vitro* dans le bouillon de culture, et de même *in vivo*. Cette substance est inconnue (peut-être voisine de l'histamine) ; mais on pourrait sans doute l'identifier par analyse fractionnée du filtrat et épreuve de chacun des composants. Elle doit avoir, sur les éléments nerveux végétatifs, un pouvoir remarquable pour agir encore dans une dilution au 1/2.000 ; à son altération spontanée rapide, doivent être liées la baisse progressive d'activité et le « vieillissement » de la toxine.*

Cependant, à considérer les résultats expérimentaux de plus près, l'action de la toxine streptococcique fraîche apparaît plus vigoureuse et un peu différente de celle des autres toxines microbiennes. Elle « mord » plus profondément, et tue le cobaye, qu'on la dépose pure au contact d'éléments sympathiques périphériques (injections dans le derme ou le sac jugulaire) ou qu'on l'injecte en solution au 1/2000 près du nerf splanchnique. Ce sont là des effets tels qu'on n'en obtient pas souvent avec la toxine diphtérique la plus active.

Certaines toxines même, tétanique par exemple, n'agissent pas plus chez l'animal par voie péri-splanchnique que par les voies habituelles. Si on classait les toxines microbiennes suivant le degré de leurs affinités pour le système nerveux autonome, la toxine streptococcique viendrait sans doute en tête.

Elle est, en fait, un des agents les plus puissants et les plus

sûrs, dont dispose l'expérimentateur pour déterminer des lésions par l'intermédiaire du système nerveux végétatif.

De plus, la réaction qu'elle provoque offre un certain nombre de traits, ou, au moins, de tendances qui lui donnent une physionomie spéciale : *congestion et vaso-dilatation viscérales généralisées, lésions diffuses étendues à tous les viscères, hémorragies multiples, atteinte élective des capillaires et du rein (glomérules et tissu interstitiel).*

La rougeur de la paroi abdominale, du péritoine et des viscères lui est particulière et s'obtient rarement par d'autres moyens. Nous ne l'avons vue que dans quelques cas, très irrégulièrement, après injection périssplanchnique de sérum humain chez des cobayes sensibilisés (E. Friedmann).

Ces caractères propres à l'effet de la toxine streptococcique sont, précisément, ceux qu'on retrouve dans la scarlatine, maladie aux manifestations diffuses, fluxionnaires et congestives, touchant les vaisseaux et le rein.

Nos résultats chez l'animal nous conduisent donc à reconnaître que le rôle unique du streptocoque, agissant à la fois directement et, par l'intermédiaire de sa toxine, sur le système neuro-végétatif, est, en définitive, pour la scarlatine l'hypothèse pathogénique qui rend, actuellement, le mieux compte des faits, et repose sur les bases expérimentales les plus solides.

CHAPITRE IX

QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LA SPÉCIFICITÉ DE LA SCARLATINE

Nous arrivons donc, pour la scarlatine, à une conception analogue à celle de Reilly pour la fièvre typhoïde. *La toxine scarlatineuse* n'agit pas directement, mais par l'intermédiaire du système nerveux végétatif, tout comme d'autres toxines, l'endotoxine typhique par exemple. *Il est même remarquable qu'un germe probablement aussi banal et répandu que le streptocoque, suivant une physio-pathologie commune à bien des toxi-infections, arrive à réaliser régulièrement un ensemble anatomo-clinique aussi caractérisé que la scarlatine, dont l'individualité s'est imposée de longue date en pathologie.*

Cependant, considérés en soi et isolément, les symptômes et les lésions de la scarlatine n'en ont pas moins pour la plupart aucun caractère de spécificité. Ils ne dépendent pas directement du germe lui-même (sauf les symptômes infectieux, l'angine en particulier) et traduisent seulement les diverses réponses nerveuses pathologiques déclenchées par la toxine scarlatineuse dont l'effet n'apparaît pas strictement spécifique. La nature même de ces réactions, leur groupement et leur mode d'apparition si particuliers dépendent simplement, au moins pour leur plus grande part, des conditions habituelles de développement du virus scarlatin, et de production de la toxine scarlatineuse qui se répètent à peu près semblables dans tous les cas et déterminent finalement un ensemble clinique à peu près constant.

Si nous nous reportons à l'infection typhique, nous voyons que les bacilles d'Eberth se multiplient dans les ganglions mésentériques, y libèrent progressivement leur endotoxine qui vient se fixer continuellement, pendant des semaines, sur les seuls éléments sympathiques abdominaux : on comprend l'allure progressive des symptômes morbides et les lésions du tissu lymphoïde, localisées, mais profondes (nécrose des plaques de Peyer, perforation), particulières à la dothiéntérie.

Au contraire, le virus scarlatin se développe en quelques jours dans le rhino-pharynx, sécrète en abondance une exotoxine qui, résorbée par la muqueuse, attaque les éléments nerveux végétatifs, dont la réaction massive, violente, impétueuse, s'étend aussitôt à tout le système autonome. La scarlatine éclate brutalement avec son éruption et ses symptômes toxiques multiples et disséminés ; elle n'épargne aucun territoire nerveux négatif et tous les appareils peuvent être touchés. Les lésions ne se limitent plus aux organes digestifs et au tissu lymphoïde, mais débordent, ou même prédominent sur les reins, les surrénales, le foie. Cependant la sécrétion de toxine dure peu, souvent moins d'une semaine. L'« irritation » des éléments nerveux s'apaise vite ; tout l'ensemble clinique des premiers jours, parfois si impressionnant, s'effondre ; et la convalescence vient souvent avec rapidité.

Aussi, les controverses sur le rôle pathogénique du streptocoque, nous semblent-elles perdre beaucoup de leur intérêt. Le mécanisme physio-pathologique nous paraît ici essentiel et importer davantage que sa cause déclenchante, qui peut varier. La scarlatine n'est que la traduction clinique d'un processus réactionnel un peu particulier du système nerveux végétatif, que le streptocoque plus que tout autre germe, paraît capable de mettre en jeu. Mais on pourrait, à la rigueur, l'imaginer identique envers d'autres causes morbides. Ne voit-on pas, d'ailleurs, au cours de traitements

arsenicaux par exemple, des syndromes qui rappellent tant la scarlatine, qu'on a pu prétendre qu'il s'agissait de scarlatine « vraie » ?

D'autre part, presque tous les éléments qui constituent par leur groupement l'ensemble anatomo-clinique si spécial de la scarlatine n'étant pas « spécifiques », au sens habituel du terme, peuvent se retrouver isolément ailleurs, en pathologie. Ils procèdent de l'atteinte de certains centres végétatifs qu'il arrive à d'autres toxines ou poisons divers, agissant également sur le système nerveux autonome, de réaliser. Leur mécanisme reste le même dans tous les cas (on a fait remarquer à juste titre que l'organisme humain est assez pauvre en modalités réactionnelles).

Par exemple, dans la scarlatine, l'autopsie montre des ganglions mésentériques tuméfiés et parfois des ecchymoses intestinales — un peu comme dans la typhoïde — (dans notre observation n° 1 par exemple). Il en est de même pour la fragilité capillaire et le syndrome hémorragique qui marquent d'autres pyrexies hémorragiques ou des purpuras infectieux, pour les hémorragies digestives, rares d'ailleurs, qui relèvent du même mécanisme physio-pathologique que celles de la typhoïde ou même de certaines cirrhoses. Dans tous ces cas, en effet, les mêmes éléments nerveux végétatifs, répondent d'une manière semblable à des excitants différents et déterminent des lésions analogues du tissu lymphoïde et des endothélia vasculaires.

L'albuminurie dite « fébrile », qu'on rencontre dans la scarlatine et dans beaucoup d'infections, résulte probablement toujours d'une même atteinte intermédiaire de l'innervation sympathique rénale. Il n'est pas jusqu'à l'érythème « scarlatiniforme » qu'on ne puisse voir ailleurs que dans la scarlatine.

Il faut savoir reconnaître, derrière toutes ces manifestations dont la signification n'apparaît pas clairement au premier abord, l'altération du système nerveux qui, bien que cachée, n'en est pas moins à leur origine.

CHAPITRE X

ÉRYTHÈMES SCARLATINIFORMES ET SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

On voit, en dehors de la scarlatine, des érythèmes « scarlatiniformes » qui amènent parfois des erreurs de diagnostic (l'érythème gardénalique surtout). Ils ne se distinguent souvent, en effet, que par des nuances de l'érythème habituel de la scarlatine : moindre prédominance aux plis articulaires, atteinte plus fréquente de la face.

Il est curieux de remarquer que, à vingt ans de distance, la même discussion s'est élevée à leur sujet, pour deux affections où on les rencontre parfois : accidents sériques et traitements arsenicaux. Marfan pour les premiers, et Milian pour les seconds, ont soutenu qu'il s'agissait de scarlatine « vraie » déclenchée par le traitement, ce qui ne va guère d'ailleurs, avec l'absence d'énanthème (1), de contagiosité, de réaction d'extinction, en particulier.

L'érythème scarlatiniforme se voit dans les conditions les plus diverses : au cours de la variole, de certaines staphylococcies (Stevens a signalé des « scarlatines à staphylocoque » ; elles semblent très exceptionnelles), de la tuberculinothérapie (de Groër : nous avons eu personnellement connaissance d'un érythème scarlatiniforme fébrile apparu trois jours après une injection de tuberculine, localisé aux bras, avec desquamation ultérieure), surtout après certaines médications barbituriques (même à toutes petites doses) belladonnées ou arsenicales.

(1) L'érythème arsenical peut cependant s'accompagner d'angine.

Or, dans presque tous ces cas, on retrouve une même atteinte du système neuro-végétatif :

— *les barbituriques* et la belladone agissent sur le système nerveux, végétatif en particulier, dont ils sont des médicaments électifs.

— *les arsenicaux* sont des poisons du sympathique : déposés au contact d'éléments végétatifs, splachnique par exemple, ils montrent une nocivité expérimentale remarquable et bien plus forte qu'introduits par d'autres voies ; c'est le cas en particulier du sulfarsénol, et surtout de certains composés arsenicaux, non employés en thérapeutique, précisément à cause de leur toxicité. Les accidents qu'ils provoquent, spécialement dans le traitement de la syphilis, (telle la crise nitritoïde) relèvent sans doute d'une atteinte élective et d'une réaction des éléments nerveux végétatifs (H. C. Pham).

Dans le processus de sensibilisation et dans le conflit qui est à la base des *accidents sériques*, intervient encore le système autonome. On retrouve ici, d'ailleurs, certaines analogies avec la scarlatine : même prédilection pour le système nerveux vaso-moteur cutané, le tissu lymphoïde et les articulations (le rhumatisme figure aussi dans l'intoxication gardénalique et dans les chimiothérapies) et on a déjà invoqué dans son mécanisme le rôle possible du système végétatif (Tzanck et Layani).

La tuberculinothérapie provoque une congestion (les Allemands disent une « excitation » « Reiztherapie ») du foyer tuberculeux que traduisent souvent passagèrement l'accentuation des signes locaux et une expectoration sanglante. En effet comme la plupart des vaccinothérapies, elle agit sans doute surtout, chez un sujet allergique, par une « irritation » des fibres végétatives voisines du foyer infectieux (1).

(1) Il est intéressant de remarquer qu'une numération globulaire faite dans l'aréole cutanée rouge qui entoure une injection de tuberculine montre souvent une éosinophilie locale importante. Pour Friedmann (Rapport au Congrès de

De même, des rashes scarlatiniformes se voient dans certaines toxi-infections, qui touchent volontiers le système nerveux, végétatif en particulier, telles la diphtérie et la grippe épidémique (surtout au cours des épidémies antérieures à 1918 — Lortat-Jacob et Solente).

Dans tous ces cas, le système nerveux autonome est toujours en cause. Déclenchée par les causes les plus variées, sa réaction reste la même, et se traduit par une vaso-dilatation cutanée et un érythème dont le mécanisme pathogénique apparaît en somme toujours identique.

Microbiologie), l'éosinophilie témoignerait, dans certains cas (et peut-être alors dans celui-ci comme dans la scarlatine) d'un état d'excitation (« Reizzustand ») du système nerveux autonome. Friedmann ne donne, malheureusement, pas d'arguments en faveur de cette conception.

CONCLUSIONS

I. — La conception streptococcique de la scarlatine se heurte à une grave objection : l'absence de pouvoir pathogène de la toxine streptococcique chez l'animal. Expérimentalement, en effet, cette toxine, totalement inactive chez le cobaye et la plupart des animaux de laboratoire, n'est efficace que chez le lapin, introduite à fortes doses, dans les veines ou le péritoine.

II. — 1° Tout à l'opposé, elle détermine, au moins quand elle est fraîche, chez le cobaye (et à un moindre degré chez le lapin) la plus riche et la plus caractérisée des symptomatologies, qu'on la dépose, à dose infime au contact d'éléments nerveux végétatifs importants : nerf splanchnique, ganglion cervical supérieur du sympathique, plexus sympathique lombaire. Ou qu'on l'introduise pure près d'éléments nerveux végétatifs périphériques secondaires : cutanés, périvasculaires, ou endovasculaires.

Ses effets moins réguliers seulement et plus tardifs avec les injections périphériques, se caractérisent essentiellement par :

Cliniquement :

Souvent un état de choc avec frissons, polypnée.

— De l'amaigrissement.

— Une albuminurie, parfois une hématurie.

— Une élévation rapide et passagère de l'urée sanguine (au-dessus de 1 gramme).

— Des hémorragies de la paroi abdominale.

— Enfin la mort, souvent subite, de l'animal.

Anatomiquement :

— Une teinte rouge de la paroi abdominale et du péritoine viscéral qui évoque l'énanthème de la scarlatine.

— Des lésions hémorragiques importantes de nombreux viscères :

Estomac et intestin.

Ganglions mésentériques et péritoine.

Foie, rate et surrénales, poumons.

Des reins rouges et congestionnés.

Histologiquement des lésions allant de la congestion simple à l'œdème, la nécrose et l'infarctissement hémorragique. Les altérations rénales semblent particulièrement fréquentes, sauf dans les toutes premières heures (alors que l'azotémie est déjà parfois élevée) ; elles se marquent par :

— Une congestion interstitielle avec des raptus hémorragiques, dans les cas précoces après injection dans le sympathique abdominal.

— Surtout des lésions glomérulaires parcellaires isolées ou associées aux lésions précédentes : congestion, diapédèse, hémorragie et même thrombose et nécrose glomérulaires.

De plus surviennent souvent des infections secondaires, péritonite (après injection dans le sympathique abdominal) ou broncho-pneumonie (après injection dans le sympathique cervical), et on surprend parfois le passage d'un « germe de sortie » à l'hémoculture.

2^o Au contraire, injectée dans les éléments nerveux volontaires : nerf sciatique, cortex cérébral, la toxine reste strictement sans effet.

Il apparaît donc qu'elle n'a d'action expérimentale nette que mise au contact du système neurovégétatif, pour lequel elle a une affinité toute particulière.

III. — Nos expériences n'autorisent aucune conclusion quant à l'étiologie streptococcique de la scarlatine, car d'autres toxines microbiennes ou même des toxiques minéraux peuvent produire, dans leur action sur le système nerveux autonome, des effets analogues, bien que moins accusés. Elles s'accordent bien cependant avec la théorie streptococcique, qu'elles complètent même, car ainsi s'éclaire le mode d'action, jusqu'ici obscur, de la toxine chez l'homme.

Par contre, nos résultats chez l'animal, comparés aux manifestations pathologiques de la scarlatine, permettent quelques déductions sur la physio-pathologie de cette maladie et sur le rôle essentiel du système nerveux végétatif dans son déterminisme :

— Tout d'abord le virus scarlatin pénètre généralement par un point de l'organisme tel que sa toxine puisse atteindre le système nerveux autonome (comme expérimentalement la toxine streptococcique) : muqueuses rhino-pharyngée et utérine, plaie cutanée avec infection ganglionnaire ou brûlure dans les scarlatines chirurgicales.

— Cliniquement les symptômes éruptifs et toxiques (hémorragies, diarrhée, collapsus cardio-vasculaire, mort subite, élévation de l'urée sanguine), tels qu'ils surviennent dans certaines scarlatines graves (syndrome malin d'Hutinel), se retrouvent pour la plupart chez l'animal après dépôt de toxine streptococcique au contact du système neuro-végétatif et apparaissent comme la traduction d'une réaction de ce système, sous l'effet de la toxine scarlatineuse issue du foyer infectieux initial.

— Bien des lésions viscérales de la scarlatine (tuméfaction du tissu lymphoïde abdominal, hémorragies digestives, néphrite glomérulaire) s'observent de même expérimentalement et traduisent anatomiquement cette même réaction du système nerveux autonome.

Puisqu'intervient dans le déterminisme de la scarlatine le système nerveux, on comprend qu'un état constitutionnel, rendant ce système plus sensible à l'agression toxique,

puisse expliquer la gravité bien connue et toute spéciale de la scarlatine dans certaines races et certaines familles.

Considérés isolément, les symptômes et les lésions de la scarlatine n'apparaissent pas comme strictement spécifiques et peuvent se retrouver isolément ailleurs en pathologie, la réaction du système nerveux qui est à leur origine se répétant identique envers d'autres agents toxiques. C'est le cas en particulier de l'érythème scarlatiniforme, qu'on voit dans les circonstances les plus diverses, mais où on décèle toujours la trace d'un même mécanisme nerveux intermédiaire.

Vu : le doyen,

ROUSSY.

Vu : le président de la thèse,

A. LEMIERRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBRY. — *Gazette Médicale de Nantes*, 3 juillet 1909. (Mort subite dans la scarlatine).
- BAZY (L.). — Les scarlatines chirurgicales (*Bull. Soc. nat. de chir.*, 6 nov. 1935, p. 1181-1187).
- BELL, CLAWSON et HARTZELL. — Glomérulonéphrite expérimentale (*American Journal of Pathology*, 1925, tome I, p. 247).
- BÉNARD (R.). — Le foie dans la scarlatine (*Thèse Paris*, 1910).
- BERGÉ. — Pathogénie de la scarlatine, juillet 1895 (*Thèse Paris*).
- BERTRAND (Jean) et LECOQ (Raoul). — Doit-on considérer la scarlatine comme une maladie autonome ? (*Revue de Pathologie Comparée*, septembre 1934, p. 1251).
- BIRKHAUG (K. E.) et (Richard P.) HOWARD. — Pathological lesions produced in rabbits following intravenous injections of concentrated scarlet fever toxin (*Proc. Soc. of exp. Biol. and Med.*, novembre 1930, t. XXVIII, p. 95, N° 2).
- BIRKHAUG (K. L.), ACKERMANN (L. V.) et ALLEN (W. M.). — Attempted production of the scarlatinal syndrome with whole and filtered scarlet fever faucial exudate (*Proc. Soc. of exper. Biol. and Med.*, tome XXVIII, novembre 1930, p. 100).
- BLOCK (W.) et KONIGSBERGER (E.). — Scharlach und vegetatives Nervensystem. (*Zschr. f. Kinderheilkunde*, 1924, 38, p. 351 et 1925, 39, p. 536).
- BRELET (M.). — La scarlatine, Paris, Flammarion 1924.
- BROCARD (H.). — Lésions du parenchyme hépatique par injections de toxiques minéraux divers dans la région du système nerveux végétatif abdominal (*C. R. Soc. de Biol.*, 119, p. 841-843, 1935).
- BROCARD (H.). — *Thèse Paris* (1937).
- BRODY et SMITH. — Visceral pathology in scarlet fever and related streptococcal infection (*Am. Journal of Path.*, tome XII, 1936, p. 373-394, 12 figures ; bibliographie complète).

- BRUNERIE (A.), COCHE (R.) et MATHON (R.). — Syndrome pseudo-scarlatin chez un confus mental traité par la chrysothérapie associée (*Lyon-Médical*, tome CLVII, N° 15, 12 avril 1936, p. 221-226).
- CAMBESSÉDES et MILLAU. — Les scarlatines frustes (*Paris Médical*, 1^{er} juin 1935).
- CANNON (W. B.). — The autonomic nervous system (*Lancet*, 1930, tome CCXVIII, p. 1109).
- CANTAÇUZÈNE. — Sur l'étiologie de la scarlatine (*Rapport au Congrès de Microbiologie*, Paris, 1930).
- CATHALA. — La théorie streptococcique de la scarlatine (*Revue Critique de Pathologie et de Thérapeutique*, tome III, N° 9, janvier 1933, p. 711-725).
- COMBY (J.). — Scarlatine maligne. Mort par insuffisance surrénale aiguë (*Société Médicale des Hôp. de Paris*, 27 mai 1910 ; *Archives de Médecine des enfants*, p. 46, 1911).
- COMBY (J.). — Scarlatines chirurgicales (*Archives de Méd. des enfants*, tome XXXVIII, N° 9, septembre 1936, p. 555).
- COSTE. — Sur l'étiologie de la scarlatine (*Presse Médicale*, 26 novembre 1930, N° 95, p. 1605).
- COSTE, LEBLOND et VANNIER. — Sur l'utilité de la recherche du streptocoque hémolytique dans la gorge des scarlatineux. (*Presse Médicale*, 1929, N° 287).
- CRIRICK (T. Mac.). — Purpura fulminans as a sequela of scarlet fever (*The Brit. Journal of Children's diseases*, avril 1912).
- CROOK (Georges). — Zur pathologischen Anatomie des Scharlachs (*Fortschritte der Medizin*, 1885, vol. III, p. 651-662).
- DASTRE et MORAT. — Recherches expérimentales sur le système vasomoteur. Paris, 1884.
- DEBRÉ (R.), LAMY (M.) et BONNET (H.). — Réaction de Dick et scarlatine (*Annales de Médecine*, 1928, p. 22).
- DEBRÉ (R.), LAMY (M.) et BONNET (H.). — Physionomie actuelle du problème immunologique de la scarlatine (*Revue d'Immunologie*, tome I, N° 3, mai 1935).
- DEGOS (Robert). — Les érythrodermies streptococciques de l'adulte. Doin, Paris, 1933.
- DELARUE (J.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et BARDIN (P.). — Contribution à l'étude anatomo et physio-pathologique des infarctus du poumon d'origine embolique. Le rôle du système nerveux vaso-moteur (*Annales d'Anatomie pathologique*, tome XII, N° 6, juin 1935, pages 681-710).
- DOCHEZ (A. R.) et SHERMANN-LILIAN. — Some reactions in sensitized guinea pigs to the filtrate of scarlatinal streptococcus (*Proc. Soc. for exp. Biol. and Med.*, 1925).
- DOCHEZ (A. R.) et FRANKLIN (H. Stevens). — Relationship of strepto-

- coccus hemolyticus to scarlet fever (*Rapport au Congrès de Microbiologie*, Paris 1930).
- DOWNIE (A. W.). — Experimental streptococcal infection and immunity (*Journal of Path. and Bact.*, volume XXXIII, II, année 1930, p. 563-606).
- DUVAL et HIBBARD. — Glomérulonéphrite expérimentale par endotoxine streptococcique scarlatineuse chez le lapin (*Journal of experimental Medicine*, 1926, 44, tome II, p. 567).
- DUVAL. — Experimental nephritis in the dog (*Archives of Pathology*, octobre 1931, p. 572).
- ESCHERICH (Th.) et (Bela) SCHICK. — Scharlach, Wien, Hölder, éditeurs, 1912.
- FRICKER (J.) et GRACIANSKY (P. de). — Sur un cas d'immunité cutanée locale spontanée au cours d'une scarlatine (*Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp.*, N° 3, 25 janvier 1935, p. 126).
- FRIEDMANN (E.). — Réaction d'hypersensibilité et système neuro-végétatif (*Thèse Paris*, 1936, Jouve éditeurs).
- FRIEDMANN (U.). — Die Pathogenese und die Therapie des Scharlachs (*Rapport au Congrès de Microbiologie*, Paris, 1930).
- FRUMUSAN (Pierre). — La cirrhose hypertrophique anictérique splénogène (*Thèse Paris*, 1935, Doin, éditeurs).
- GASTINEL (P.). — Article Scarlatine in *Nouvelle pratique dermatologique*, Paris, Masson 1935.
- GASTINEL (P.) et CONTE (M.). — Les affinités expérimentales de la toxine streptococcique scarlatineuse pour le système neuro-végétatif (*C. R. de la Soc. de Biologie*, séance du 4 juillet 1936).
- GASTINEL (P.), CONTE (M.) et DELARUE (J.). — *La Presse Médicale*, N° 92, 14 novembre 1936, p. 1806-1808. Action expérimentale de la toxine streptococcique sur le système neuro-végétatif. Le rôle de ce système dans la physio-pathologie de la scarlatine.
- GOUGET et DÉCHAUX M^{lle}. — *Presse Médicale*, 24 février 1909, p. 137-140 (Mort subite dans la scarlatine).
- GOUGET et DUJARIER. — Complications vésiculaires de la scarlatine (*Soc. Méd. des Hôp.*, 23 juillet 1909).
- GRAVES. — *Leçons de Clinique Médicale*. Trad. Jaccoud, 2^e édition, Paris, 1863, tome I.
- GRAY (J.). — *Journal of Pathology and Bact.*, 1928, 31, p. 191.
- GRÉGOIRE (R.) et BINET (L.). — Infarctus de l'intestin (*Bull. et mém. Soc. Nat. de Chir.*, 1935, I, p. 634-639).
- GRÉGOIRE (R.) et COUVELAIRE (R.). — Infarctus viscéraux (*Bull. et mém. Soc. Nat. de Chir.*, 1935, p. 1174-1181 et 1364-1366).
- GRYSEZ et DUPUICH. — *Société Méd. des Hôp. de Paris*, 12 janvier 1912.

- GUYONNET. — Les adénites de la scarlatine (*Thèse Paris*).
- HAMBURGER (J.). — Physiologie de l'innervation rénale. Masson, Paris, 1936.
- HENKE-LUBARSCH. — Volume VI, 2, Niere und ableitende Harnwege. Berlin, Springer, 1934, p. 876.
- HERZOG (Ernest). — Histopathologische Veränderungen des Vagus und Sympathicus beim Fleckfieber (*Virchows Archiv*, 296, Band II, p. 403).
- HORTOPAN (D.) et CIULIN (V.). — Essai de vaccination avec l'anatoxine du streptocoque scarlatineux (*Rev. d'Hygiène et de Méd. préventive*, tome LVIII, N° 4, avril 1936).
- HUTINEL. — Le syndrome malin dans les maladies de l'enfance. Paris 1927. Le syndrome malin dans la scarlatine (*Bulletin Médical*, 12 mars 1913).
- HUTINEL. — Syndrome d'insuffisance surrénale au cours de la scarlatine (*Bulletin Médical*, 17 mars 1909).
- HUTINEL. — Les scarlatines chirurgicales (*Bulletin Médical*, 3 avril 1920).
- JOE (A.). — Note on scarlet fever following operations in naso-pharynx (*British Med. Journal*, 2, 351, 20 août 1932).
- JOCHMANN. — Allgemeine Infektion des Blutes mit Paratyphusbazillen bei einem Scharlachkinde (*Allgemeine medizinische Zentralzeitung*, 1903, N° 3).
- JOUE (A.). — A propos de quelques formes frustes du syndrome hémogénique de la scarlatine (*Comité Méd. des Bouches du Rhône*, 15 février 1935).
- JUHEL-RENOY (E.). — De l'anurie précoce scarlatineuse (*Archives générales de Médecine*, avril 1886).
- KLEIN. — Feinere anatomische Veränderungen beim Scharlach (*Brit. Med. Journal*, 1877, p. 852).
- KRAUS (R.), MORAWETZ (G.), ZIKOWSKY (J.) et TEICHMANN (J.). — Scharlach (Aetiologie, antitoxische Serumtherapie und Schutzimpfung) Berlin, Urban et Schwarzenberg, 1931 (grosse bibliographie).
- KUCZINSKI. — Lésions rénales au cours des streptococcies expérimentales (*Virchows Archiv*, 1920, tome CCXXVII, p. 186).
- LADET (Marcelle). — Le syndrome malin dans la seconde enfance (*Thèse Paris*, à paraître en 1937).
- LAIGNEL-LAVASTINE. — *Thèse Paris*, 1903.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Pathologie du sympathique. Paris 1924.
- LAPLANE (R.) et BROCARD (H.). — Ulcères gastriques après injection périsplanchnique de substances toxiques (*C. R. Soc. de Biol.*, 119, p. 1112-1113, 1935).
- LAPLANE (R.). — Les hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde. Pathogénie. Rôle du système neuro-végétatif (*Thèse Paris*, 1936).

- LAPORTE (A.) et PHAM (H.-C.). — Reproduction expérimentale de l'apoplexie utérine par action sur le système neuro-végétatif abdominal (*Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, N° 7, juillet 1935).
- LAVERGNE (DE). — L'infection (*Encyclopédie médico-chirurgicale*).
- LEMIERRE (A.) et BERNARD (J.). — Etude sur la scarlatine puerpérale (*Soc. Méd. des Hôp.*, 2 février 1934, N° 4).
- LEMIERRE (A.). — Les néphrites azotémiques précoces de la scarlatine (*Annales de Médecine*, tome XXXVIII, N° 1, juin 1935), p. 5-18.
- LEMIERRE (A.). — Cliniques médicales. (*Maladies infectieuses*), Masson.
- LONGCOPE (L.), BORDLEY (J.), LUCKENS (Francis). — Infection by streptococci in relation to recovery and progress in nephritis (*Kidney in health and disease* (Lea et Febiger, éditeurs, Philadelphie, 1935).
- LORTAT (Jacob) et SOLENTE. — *Presse Médicale*, 1930.
- LUCCHESE (Pascal) et BOWMAN (James E.). — Antitoxin versus no antitoxin in scarlet fever (*The Journal of the American Medical Association* - 6 octobre 1934, p. 1049).
- LUKENS et LONGCOPE. — Experimental acute glomerulonephritis (*Journal of experimental Medicine*, avril 1931, tome LIII, N° 4, p. 511).
- MAC LEOD (N.) et FINNEY (G. G.). — Acute experimental glomerulitis following repeated injections of streptococcus viridans in the renal artery (*Bull. John Hopkins Hospital*, 51, p. 300-317).
- MATAZO-MASUGI. — Pathogénie de la glomérulonéphrite diffuse considérée comme maladie allergique des reins (*Klin. Woch.*, 16 mars 1935, p. 373).
- MAY (E.). — Le sympathique et ses lois générales (*Rev. Critique de Pathologie et de Thérapeutique*, 1931, p. 223-230).
- MÉNÉGAUX (G.). — A propos de la communication de M. Louis Bazy sur « les scarlatines chirurgicales » (*Bull. et Mém.-Soc. Nat. de Chir.*, 13 novembre 1935, p. 1196-1197).
- MIDY (Robert M.). — Le conjonctif histiocytaire (système réticulo-endothélial), Masson, 1936.
- MOUZON (J.). — *Presse Médicale*, 1924, N° 62.
— *Presse Médicale*, 1927, N° 47.
- MUNK (Fritz). — Ueber die interstitielle Nephritis. Ihre Bedeutung bei der Scharlacherkrankung (« Scharlachnephritis ») und ihr Vorkommen bei hämorrhagischen Pocken (*Virschows Archiv*, 1920, vol. CCXXVII, p. 2100).
- NETTER (Albert). — Les cardionéphrites (*Thèse*, Amédée Legrand, Paris, 1936).
- OBERLING et HOERNER. — Les glomérulo-néphrites (*Arch. des maladies des reins et des organes génito-urinaires*, N° I, 1935).

- PANKHURST (J. H. F.). - Second attack of scarlet fever with hematemesis (*British Med. Journal*, 2, p. 240-241, 3 août 1935).
- PAPILLIAN et JIANU. - Influence du système nerveux végétatif sur le système réticulo-endothélial. (*C. R. Soc. de Biol.*, tome XCVIII, année 1928, p. 60).
- PARAF et BERNARD (J.). - La scarlatine (*Encyclopédie Médico-chirurgicale*, Paris, 1935).
- PARISH (H. J.) et OKELL (C. C.). - The relative insusceptibility of young rabbits to streptococcal toxin (*Journal of Path. and Bact.*, 1930, tome XXX, p. 527-538).
- PASTEUR-VALLERY-RADOT, DEROT (Maurice) et GAUTHIER-VILLARS Mlle P.). - Néphrites expérimentales obtenues par l'injection au lapin de filtrats streptococciques (*Annales de Médecine*, tome XXXVIII, N° I, juin 1935, p. 140-145).
- PATEL (J.) et GOSSET (J.). - Remarques sur la maladie dite infarctus de l'intestin (*Journal de Chirurgie*, tome XXXXV, N° 3, mars 1935).
- POSPISCHILL (D.). - Zur Klinik der schweren Scarlatina (*Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1898, volume XLVI).
- PULVERTAFT. - Etude des effets pathologiques de la toxine streptococcique et de l'hémolysine sur le lapin (*The Lancet*, tome CCXVII, N° 5529, 17 août 1929).
- RATHERY (F.) et FROMENT (P.). - *Précis de pathologie interne*. Maladie des reins, Baillière 1935.
- REILLY (R.), RIVALIER (E.), COMPAGNON (A.), LAPLANE (R.) et DU BUIT (H.). - Sur la pathogénie de la dothiéntérie. La fièvre typhoïde expérimentale. Le rôle du système neuro-végétatif dans la genèse des lésions intestinales. (*Annales de Médecine*, tome XXXVII, N° 2, 3 et 4, février, mars et avril 1935, p. 182 à 205, 241 à 269, 321 à 358).
- REILLY (R.), RIVALIER (E.), COMPAGNON (A.), PHAM (H. C.), FRIEDMANN (E.) et DU BUIT (H.). - Les infections éberthiennes larvées. Leur reproduction expérimentale et leur rôle dans l'immunité. Le rôle de l'inflammation hyperergique et l'intervention du système neuro-végétatif dans son mécanisme. Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hyper-sensibilité (*Annales de Médecine*, tome XXXIX, N° 2, février 1935, p. 120-189).
- REITH, WARFIELD et ENZER. - Attempts to produce acute glomerulonephritis in rabbits with the peritoneal lysate of streptococcus scarlatinae. (*Journal of infectious diseases*, janvier 1930).
- RIBADEAU-DUMAS et HARVIER. - *Société Médicale des Hôp. de Paris*, 12 janvier 1912, p. 28.
- RICH, BUMSTEAD et FROBISHER. - *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1929, 26, p. 397.

- RIVALIER (E.), PHAM (H. C.) et DECOURT (Ph.). — Les germes de sortie. (A paraître en 1937 dans la *Revue d'Immunologie*).
- ROBERT-CHARLES. — Erythèmes scarlatiniformes observés à la suite d'injections de sérum antidiphtérique (*Thèse Paris*, 1911).
- ROGER et BINET. — *Traité de Physiologie normale et pathologique*. Masson.
- ROGER et GARNIER. — *Presse Médicale*, 1899, p. 181.
- ROGER et GARNIER. — Des modifications anatomiques et chimiques du foie dans la scarlatine (*Revue de Médecine*, mars 1900, N° 3).
- SABADINI (L.). — Péritonite généralisée aiguë compliquant la scarlatine (*Presse Médicale*, 43, p. 605-609, 13 avril 1935).
- SENÈQUE (J.) et GOSSET (J.). — Le syndrome abdominal aigu au cours du purpura (*Journal de chirurgie*, tome XI, N° 6, décembre 1932).
- SMIRNOWA-ZANKOWA. — Zur pathologischen Anatomie des Scharlachs (*Virchows Archiv*, tome CCLXI, année 1926, p. 190).
- SMITH (J.). — Animal strains of haemolytic streptococci (*Journal of Path. and Bact.*, 1932, p. 401-411).
- SPASSKY (N. N.). — Experimentelle Studien über Scharlach-Streptokokkentoxine, p. 336-353, 1934, (*Ztschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therap.*).
- SPINELLI (Antonino). — Lesioni del rene consecutive ad irritazione dei nervi del peduncolo. (Ricerche sperimentali ed anatomo-patologica) (*Annali Italiani di Chirurgia*, vol. XI, fasc. VI, 30 juin 1932).
- TAMARA-STEIN. — Ueber die Scharlach-Gastritis (*Beit. zur path. Anat. und allg. Path.*, tome XCIII, p. 100-120, année 1934).
- TEISSIER (P.) et COSTE. — Physio-pathologie de la scarlatine (*Rapport au XX^e Congrès de Médecine*, Montpellier, 1929).
- TISSIER (Henri). — L'appareil digestif dans la scarlatine (*Thèse Paris*, 1911).
- TIXIER (L.) et TROISIER. — La surrénalite et la pancréatite scarlatineuses (*Arch. de Méd. des Enfants*, mai 1912).
- TIXIER (L.) et TROISIER. — Scarlatine grave. Mort subite. Lésions des surrénales et du pancréas (*Soc. Méd. des Hôp.*, 20 mai 1910, p. 598-610).
- TROUSSEAU. — Cliniques Médicales de l'Hôtel-Dieu, tome I.
- UNGAR (Georges). — Démonstration de la mise en liberté de substances histaminiques. Transmission neuro-humorale histaminergique (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, tome XXXIV, N° 1, mars 1936, p. 77).
- UNRUH. — Vereiterung einer Mesenterialdrüse nach Scharlach. Jahresberichte der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde. Dresden 1894-1892. (Résumé dans *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, vol. XXXVI, p. 415).
- VANVERTS (J.). — A propos des scarlatines chirurgicales (*Bull. et mém. Soc. Nat. de Chir.*, 27 novembre 1935, p. 1275-1278).
- VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et BARDIN (P.). — Les embolies

pulmonaires expérimentales (*Annales de Médecine*, N° 4, tome XXXVII, avril 1935).

VULPIAN (A.). — L'appareil vaso-moteur. Garnier-Baillière, Paris, 1875.

WAGNER (E.). — Beitrag zur pathologischen Anatomie des Scharlachs. Archiv der Heilkunde, 1867, p. 262-266 (*Beitrage zur pathologischen Anatomie des Scharlachs*).

WEISS. (A.). — Weitere Beitrage zur Frage der experimentellen Glomerulonephritis (*Virchows Archiv*, décembre 1935).

TABLE DES MATIÈRES

	pages
INTRODUCTION	11

PREMIÈRE PARTIE

Le problème de la scarlatine	13
CHAPITRE I. — <i>Etat actuel de la question</i>	13
CHAPITRE II. — <i>La toxine streptococcique. Son faible pouvoir pathogène habituel chez l'animal</i>	19

DEUXIÈME PARTIE

Etude de l'action expérimentale de la toxine streptococcique sur le système neuro-végétatif	25
CHAPITRE I. — <i>Le vieillissement de la toxine streptococcique. Les animaux sensibles</i>	25
CHAPITRE II. — <i>Les modes d'injection de la toxine</i>	29
<i>Techniques expérimentales chez le cobaye</i>	30
CHAPITRE III. — <i>Résultats expérimentaux chez le cobaye</i>	33
A) Symptômes observés avant la mort de l'animal	34
B) Constatations anatomiques	40
1) Lésions de la paroi abdominale : la rongeur de la paroi	41
2) Lésions viscérales	43
C) Résultats expérimentaux suivant les voies d'injection (protocoles)	67
1) Injections dans la chaîne sympathique	67
2) Injections périphériques	77
3) Injections multiples	81
4) Injections dans les nerfs moteurs et le cerveau	82
CHAPITRE IV. — <i>Résultats expérimentaux chez le lapin</i>	86

CHAPITRE V. — <i>Injections de sortie</i>	89
CHAPITRE VI. — <i>Action préventive de sérum antiscarlatineux</i>	96
CHAPITRE VII. — <i>Le neurotropisme de la toxine streptococcique</i>	98

TROISIÈME PARTIE

Le rôle du système neuro-végétatif dans la scarlatine	101
CHAPITRE I. — <i>Conditions d'apparition de la scarlatine et système neuro-végétatif</i>	102
CHAPITRE II. — <i>Symptômes de la scarlatine et système neuro-végétatif</i>	107
— <i>Syndrome infectieux</i>	107
— <i>Syndrome toxique</i>	109
CHAPITRE III. — <i>Anatomie pathologique viscérale de la scarlatine et système neuro-végétatif</i>	120
<i>Observations personnelles</i>	121
<i>Physio-pathologie des lésions viscérales de la scarlatine</i>	137
<i>Lésions nerveuses histologiques</i>	144
CHAPITRE IV. — <i>Complications de la scarlatine</i>	146
1) <i>Néphrites</i>	146
2) <i>Complications infectieuses « de sortie »</i>	154
CHAPITRE V. — <i>Système neuro-végétatif et traitement de la scarlatine</i> .	157
CHAPITRE VI. — <i>Immunité dans la scarlatine et système neuro-végétatif</i>	159
CHAPITRE VII. — <i>Scarlatine et état constitutionnel</i>	162
CHAPITRE VIII. — <i>« Problème de la scarlatine » et système neuro-végétatif</i>	165
CHAPITRE IX. — <i>Quelques considérations sur la spécificité de la scarlatine</i>	172
CHAPITRE X. — <i>Erythèmes scarlatiniiformes et système neuro-végétatif</i> .	175
CONCLUSIONS	179
BIBLIOGRAPHIE	183

